

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE

Direktor: Prof. Dr. Hans J. Schlitt

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Ein Vergleich von Fachinformationen immunsuppressiver
Medikamente in Italien, Deutschland und England hinsichtlich
ihrer freien Verfügbarkeit im Internet, ihrer Entwicklung und
inhaltlicher Unterschiede zwischen 2004 und 2010**

Inaugural-Dissertation zur

Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Tina Simone Schnitzbauer, geb. Dobler

2012

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE

Direktor: Prof. Dr. Hans J. Schlitt

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Ein Vergleich von Fachinformationen immunsuppressiver
Medikamente in Italien, Deutschland und England hinsichtlich
ihrer freien Verfügbarkeit im Internet, ihrer Entwicklung und
inhaltlicher Unterschiede zwischen 2004 und 2010**

Inaugural-Dissertation zur

Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Tina Simone Schnitzbauer, geb. Dobler

2012

Dekan:

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Edward K. Geissler

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. Karl-Peter Ittner

Tag der mündlichen Prüfung

15.04.2013

Meinen Eltern

Inhalt

Inhalt	6
1. Einleitung.....	9
1.1. Fachinformationen	9
1.1.1. Definition und Rechtsgrundlage	9
1.1.2. Essentielle Inhalte	9
1.1.3. Die gesellschaftliche Bedeutung der Kenntnis des Inhalts von Fachinformationen und des Auftretens von Nebenwirkungen	10
1.2. Arzneimittelsicherheit.....	12
1.2.1. Definition und Rechtsgrundlage	12
1.2.2. Fachinformationen und Arzneimittelsicherheit	12
2. Themenstellung	13
3. Material und Methoden	14
3.1. Internetsuche und Auswahl der Dokumente	14
3.2. Untersuchung auf inhaltliche Unterschiede.....	14
4. Ergebnisse	15
4.1. Internetverfügbarkeit der Fachinformationen immunsuppressiver Medikamente	15
4.1.1. Prograf®	15
4.1.2. Rapamune®	16
4.1.3. Cellcept®	16
4.1.4. Sandimmun®	17
4.2. Die Entwicklung der unterschiedlichen Fachinformationen im Laufe der Zeit	18
4.2.1. Prograf®	18
4.2.2. Rapamune®	19

4.2.3.	Cellcept®	20
4.2.4.	Sandimmun®	21
4.3.	Inhaltlicher Vergleich der Fachinformationen zwischen Italien, Deutschland und England in Bezug auf den Goldstandard der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA.....	21
4.3.1.	Prograf®	21
4.3.2.	Rapamune®	23
4.3.3.	Cellcept®	27
4.3.4.	Sandimmun®	28
4.3.4.1.	Inhaltlicher Vergleich der länderspezifischen Fachinformationen für Sandimmun® sowie Sandimmun® 50mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.....	28
4.3.4.2.	Inhaltlicher Vergleich der länderspezifischen Fachinformationen für Sandimmun® Optoral bzw. Neoral®	35
4.4.	Spezieller Fokus.....	44
5.	Diskussion.....	46
5.1	Die Umsetzung der EU-Direktive erhöht die Sicherheit und Zuverlässigkeit der Informationen in Fachinformationen in der ganzen EU	46
5.2.	Das Internet ist neben der EMA-Datenbank eine gute und über-wiegend sichere Quelle für die Suche nach Fachinformationen.....	46
5.3.	Harmonisierung von Fachinformation und freie Verfügbarkeit hilft Ärzten Fehler vermeiden, wird durch ein spontanes Meldesystem zu Neben-wirkungen zusätzlich unterstützt und wird vor allem auch von Patienten gewünscht	47
5.4.	Die Fachinformationen aller untersuchten Medikamente haben sich im Laufe der Jahre dramatisch verbessert.....	48
5.5.	Für Sandimmun existieren keine einheitlichen Fachinformationen und sie fehlen auch in der EMA-Datenbank	49
5.6.	Die freie Verfügbarkeit der aktuellsten Fachinformation ist nicht immer gegeben	49
5.7.	Unterschiedliche Haltbarkeitsangaben und Dosierungs-empfehlungen zwischen den Ländern	50

5.8. Oftmals erfolgt eine Anpassung der Fachinformationen nach vorliegen neuer Informationen zwischen den Ländern erst mit erheblicher Zeitverzögerung.....	50
5.9. Hilft ein standardisierter Fragebogen bei Medikamenten in der gleichen Indikation die Information schneller und exakter zu erfassen?.....	51
5.10. Resümee	52
6. Zusammenfassung.....	53
7. Tabellen	55
8. Literaturverzeichnis.....	57
9. Danksagung	60
10. Lebenslauf	60
Erklärung	63

1. Einleitung

1.1. Fachinformationen

1.1.1. Definition und Rechtsgrundlage

Artikel 8(3)(j) der EU-Direktive 2001/83/EC und Artikel 6(1) (EC) 726/2004 definieren die Erfordernisse für eine Fachinformation in Übereinstimmung mit Artikel 11 der Direktive 2001/83/EC. Die Fachinformation stellt dabei ein zentrales Dokument des Zulassungsprozesses dar, da es die Eigenschaften eines Medikamentes in destillierter und kondensierter Form darstellt, die während der prä- und klinischen Forschung in einer sogenannten ausführlichen Investigator's Brochure gesammelt wurden. Dabei unterliegt jede Änderung des Dokumentes einer Genehmigung durch die zuständige Arzneimittelbehörde. Die Fachinformation ist darüber hinaus eine ausführliche Basisinformation für Ärzte, Pflegende und Studenten, die Auskunft darüber gibt, wie ein Arzneimittel sicher und effektiv anzuwenden ist. Es ist allerdings nicht Aufgabe einer Fachinformation, einen generellen Rat zur Behandlung bestimmter Erkrankungen zu geben. Allerdings sollten gerade Informationen zu spezifischen Aspekten der Behandlung mit dem Arzneimittel und dessen Effekte erwähnt werden (1;2).

1.1.2. Essentielle Inhalte

Eine ausführliche Richtlinie zum Inhalt einer Fachinformation enthält die "The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 2C" der Europäischen Kommission (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm) (1). Diese ist in der aktuellsten Version auf September 2009 datiert. Im Folgenden werden die wichtigsten grundlegenden und inhaltlichen, für die vorliegende Dissertation relevanten, Aspekte benannt und beschrieben.

Die Fachinformation soll in klarer und prägnanter Sprache verfasst sein. Zunächst sollten immer Informationen über die breite Indikationspopulation gegeben werden, ehe auf Subpopulationen, wie ältere Menschen, Kinder oder Schwangere eingegangen wird. Darüber hinaus wird der Gebrauch einer konsistenten Terminologie, wie beispielsweise MedDRA

(Medical Dictionary for Regulatory Activities) empfohlen. Hier sollten die sogenannten SOCs (System Organ Classes) verwendet werden, die aus insgesamt 26 Kategorien bestehen: Infektionen, Neoplasien, Blutbildendes System, Immun System, Endokrines System, Metabolismus und Ernährung, Psychiatrische Auffälligkeiten, Nervensystem, Augenauffälligkeiten, Ohr- und Gleichgewichtssystem, Herzauffälligkeiten, Gefäßanomalien, Atemorgane, gastrointestinale Veränderungen, hepatobiliäre Veränderungen, Haut- und Hautanhangsgebilde, Muskuloskeletale und Bindegewebsveränderungen, Nieren und Harnwegssystem, Schwangerschaft und Stillzeit, Reproduktionssystem und Mammae, kongenitale, familiäre und genetische Veränderungen, generelle und Verabreichungsrelevante Zustände, Beobachtungen/Untersuchungen, Verletzungen, Vergiftungen und Prozedurassoziierte Veränderungen, chirurgische/medizinische Prozeduren und soziale Umstände.

Es sollte immer nur das jeweilige Arzneimittel beschrieben und auf Querverweise zu Ähnlichen verzichtet werden. Inhaltlich muss natürlich der Name des Arzneimittels sowie seine Darreichungsform und Stärke enthalten sein. Zudem erfordert die Richtlinie Angaben über die qualitative und quantitative chemische und biologische Zusammensetzung, die pharmazeutische Form und visuelle Beschreibung, die klinischen Indikationsgebiete, Verabreichungsformen mit jeweiligen Dosierungsempfehlungen und Informationen zu speziellen Populationen. Darüber hinaus spielen Kontraindikationen, spezielle Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen, Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, Warnhinweise während Schwangerschaft und Stillzeit und unerwünschte Nebenwirkungen und Informationen zu Überdosierung eine herausragende Rolle (1;3).

1.1.3. Die gesellschaftliche Bedeutung der Kenntnis des Inhalts von Fachinformationen und des Auftretens von Nebenwirkungen

Verschiedene epidemiologische Studien zeigen recht eindrücklich, dass unerwünschte Arzneimittelreaktionen einen häufigen Grund für eine stationäre Aufnahme darstellen, mit dem Tod assoziiert sein können und dass spezielle patientenabhängige Risikofaktoren, die zum Auftreten von Arzneimittelreaktionen prädestinieren, häufig nicht gekannt oder bei der Auswahl der Therapie unberücksichtigt bleiben.

In einer englischen Studie konnte dargelegt werden, dass etwa 6,5% aller stationären Aufnahmen auf Grund von unerwünschten Arzneimittelreaktionen erfolgten. Das entsprach 1.220 Fällen in 18.820 Patienten, mit 700 € Kosten pro Patient und stationärem Aufenthalt (4). Hierbei wird die Anzahl der letalen Fälle mit einer Prävalenz von 0,15% für alle stationären Aufenthalte pro Jahr angegeben, was bei Extrapolieren der Zahlen für Deutschland etwa 50.000 arzneimittelassoziierte Todesfälle/Jahr bedeuten würde (1-4).

Die Kosten, die durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen ausgelöst werden, belaufen sich nach Schätzungen des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen in Ihrem Gutachten von 2007 auf etwa 400 Mio. €/Jahr (5).

Unabhängig von den ökonomischen Dimensionen spielen auch klinische Faktoren eine große Rolle, die von Ärzten häufig nicht berücksichtigt werden. So konnte eine deutsche Arbeitsgruppe zeigen, dass Patienten mit den unabhängigen Risikofaktoren erhöhte Temperatur (OR 1.609), Erythrozytopenie (OR 0.386), Thrombozytopenie (OR 0.788), Einnahme multipler Medikamente (OR 1.117) oder weiblichem Geschlecht (OR 1.562), eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit aufwiesen, relevante oder fatale Nebenwirkungen zu erleiden (6).

Dabei sollten nicht nur die Ärzte wissen, wie sie an die beste Information zum jeweiligen Arzneimittel gelangen und wie sie mit dieser Information möglicherweise das oben erläuterte Dilemma minimieren können. Auch Patienten zeigen heutzutage ein weitaus größeres Interesse daran, Informationen über die in gewöhnlichen Packungsbeilagen und den mündlichen Informationen Ihres Arztes hinaus beschriebenen zu erhalten. Verschiedene Untersuchungen hierzu konnten dieses Bedürfnis klar darlegen. Es ist aber darauf zu achten, dass die Information angepasst dargestellt werden sollte und das Laien-tum, aber auch das mögliche Krankheitsstadium der Patienten berücksichtigt. Es wird insbesondere auf die Notwendigkeit von Untersuchungen zur Effektivität, der Rolle und dem Wert von Internet-basierten Arzneimittelinformationen hingewiesen (5-7).

1.2. Arzneimittelsicherheit

1.2.1. Definition und Rechtsgrundlage

Die rechtlichen Rahmenbedingungen von Arzneimittelsicherheit sind in der EU-Richtlinie (EEC) No 2309/93 (Titel II, Kapitel 3), Commission Regulation (EC) No540/95 und der Direktive 2001/83/EC – auf der Basis der International Conference for Harmonisation (ICH) definiert. Arzneimittelsicherheit dient der Sicherung der Qualität, Sicherheit und Effizienz von Arzneimitteln und soll neue Informationen zum jeweiligen Medikament akkumulieren. In den oben genannten Direktiven sind die Aufgaben und Pflichten der Pharmaunternehmen, aber auch nicht-kommerzieller Sponsoren beschrieben. So sind Sponsoren von klinischen Studien gemäß Artikel 24 der Direktive (EEC) No 2309/93 und Artikel 106 (1) der Direktive 2001/83/EC aufgefordert, ein besonderes Augenmerk auf das Sammeln, die Verifizierung und die Präsentation von Reporten zu unerwünschten Reaktionen zu legen und regelmäßig an die Überwachungsbehörde weiterzuleiten. Dies soll vor allem dazu dienen, ein Produkt sicherer zu gestalten, den Schweregrad und die Häufigkeit des Auftretens bekannter Arzneimittelreaktionen zu überdenken und möglicherweise neue Risikofaktoren zu identifizieren (7).

1.2.2. Fachinformationen und Arzneimittelsicherheit

Um im Rahmen der regelmäßigen Berichte eine möglichst objektive vergleichende Einschätzung zur Entwicklung des Arzneimittels abgeben zu können, wird ein Referenzdokument benötigt, auf das man sich beziehen kann. Dadurch kann eine praktische, effiziente und auch konsistente Einschätzung der Sicherheitsdaten des Medikamentes erfolgen. Dies ist in der Regel eine Investigator Broschüre, die als sogenanntes Company Core data safety sheet vorgehalten wird. Für das lokal beschleunigte Melden von Sicherheitsaspekten eines Medikamentes nach der Zulassung dient heute die Fachinformation, wie sie bei der European Medicines Agency oder als lokal zugelassenes Dokument erhältlich ist (8).

2. Themenstellung

In der vorliegenden Arbeit vergleichen wir Fachinformationen der immunsuppressiven Medikamente Sandimmun®, Prograf®, Rapamune® und Cell Cept® aus Deutschland, England und Italien aus den Jahren vor 2004 bis 2010 bezüglich der Verfügbarkeit aus dem Internet, Unterschieden in ihrem Inhalt im Laufe der Zeit und der letzten jeweils frei erhältlichen Version aus dem Internet.

Hypothesen

Unsere Hypothesen waren zum einen, dass eine freie Verfügbarkeit von Fachinformationen zu immunsuppressiven Medikamenten anmeldungsfrei für Ärzte, und auch für Patienten, neben der Datenbank der EMA im Internet über Pharmafirmen kaum vorhanden ist, und zum anderen, dass vor Einführung der EMA-Datenbank teilweise deutliche Unterschiede zwischen den länderspezifischen Fachinformationen bestanden.

Sollten diese Unterschiede vorhanden sein, so kann man schlussfolgern, dass eine für den Patienten absolut zuverlässige Einschätzung von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Dosisempfehlungen zwischen 2004 und 2010 im klinischen Alltag länderübergreifend und auch lokal nur schwer mittels frei aus dem Internet verfügbaren Fachinformationen möglich war, dass aber andererseits durch die EU-Direktive Fachinformationen als Quellendokumente zur Beurteilung von Nebenwirkungen und Wechselwirkungen deutlich verbessert wurden.

3. Material und Methoden

Untersucht wurden Unterschiede zwischen den Fachinformationen der immunsuppressiven Medikamente Sandimmun® (Wirkstoff Ciclosporin) der Firma Novartis®, Rapamune® (Wirkstoff Sirolimus) der Firma Wyeth®/Pfizer®, Prograf® (Wirkstoff Tacrolimus) der Firma Astellas® und Cellcept® (Wirkstoff Mycophenolatmophetil) der Firma Roche® in den willkürlich ausgewählten Sprachen deutsch, italienisch und englisch.

3.1. Internetsuche und Auswahl der Dokumente

Zunächst erfolgte eine Suche nach den Fachinformationen auf den jeweiligen nationalen Websites der Pharmafirmen Wyeth/Pfizer, Astellas, Novartis und Roche in Italien, Deutschland und England. Sollte die Fachinformation auf den jeweiligen Homepages nicht frei oder gar nicht verfügbar sein, so wurde auf den jeweiligen nationalen Pharmadatenbanken nach freien Fachinformationen gesucht. Für Italien war dies www.torrinomedica.it, für Deutschland www.rote-liste.de und für England www.medicines.org.uk (eMC = electronic Medicines Compendium). Im Falle, dass auch hier die Fachinformationen nicht hinterlegt und frei verfügbar sein sollten, wurde mittels freier Suchfunktion bei Google, nach einem entsprechenden Dokument gesucht.

3.2. Untersuchung auf inhaltliche Unterschiede

Die produktspezifischen Fachinformationen wurden miteinander im Hinblick auf Ihre Entwicklung über die Zeit seit 2004 und inhaltliche Unterschiede verglichen. Dabei sollten vor allem Unterschiede im angegebenen Nebenwirkungsprofil und in den Dosisangaben herausgearbeitet werden. Als Goldstandard dienten beim Vergleich die vorliegenden Fachinformationen der European Medicines Agency, welche unter www.ema.europa.eu für die Mittel Prograf®, CellCept® und Rapamune® problemlos in den jeweilig untersuchten Sprachen abgerufen werden konnten. Lediglich für das Produkt Sandimmun® konnten keine entsprechenden SPCs abgerufen werden.

4. Ergebnisse

4.1. *Internetverfügbarkeit der Fachinformationen immunsuppressiver Medikamente*

4.1.1. Prograf®

Für das Mittel Prograf® der Firma Astellas© konnte über die deutsche Homepage der Firma Astellas (www.astellas.de) kostenlos durch direkte Online-Registrierung oder alternativ über ein aktuelles Doc-Check-Passwort die aktuellste Fachinformation (Stand April 2009) abgerufen werden. Alternativ kann auch direkt über www.rote-liste.de auf den Fachinfoservice (www.fachinfo.de) zugegriffen werden, welcher ebenfalls ein Doc-Check-Passwort verlangt. Dadurch kann über mehrere Wege problemlos auf die aktuellste Fachinformation zugegriffen werden. Zur Untersuchung der Veränderungen über die Zeit lag eine Fachinformation von April 2006 vor.

Problematisch erwies sich die Informationsgewinnung für Italien und England direkt über die Homepage der Firma Astellas: zum einen existieren keine länderspezifischen Homepages, sondern nur eine Astellas-Europa-Homepage (www.astellas.eu), worüber für Ärzte keinerlei Möglichkeit besteht, die entsprechende Fachinformation in der jeweiligen Sprache abzurufen.

Folglich konnte als Informationsquelle in Italien lediglich das für jedermann zugangsberechtigte Onlineportal www.torrinomedico.it genutzt werden. Darüber konnte als aktuellste Information für Prograf® eine Fachinformation abgerufen werden, welche zuletzt am 13/04/2010 aktualisiert wurde. Die letzte inhaltliche Prüfung des Textes wurde am 01/10/2006 durchgeführt. Im Italienischen gab es darüber hinaus kein älteres Vergleichsdokument zur Beurteilung der zeitlichen Entwicklung.

Die englische Fachinformation für Prograf® (Prograf 0,5mg, 1mg, 5mg Hard Capsules) konnte über das für jedermann zugangsberechtigte Onlineportal www.medicines.org.uk bezogen werden. Das letzte Update des Textes wurde am 26/05/2009 durchgeführt. Über diese Homepage können zudem die inhaltlichen Änderungen mit entsprechenden Zeitangaben eingesehen werden, so dass daraus der entsprechende Informationsgehalt der Fachinformation vor 2009 ganz klar ersichtlich wird.

4.1.2. Rapamune®

In Deutschland kann direkt über die Homepage von Wyeth© (www.wyeth.de) die aktuellste Fachinformation (Stand 2010) mittels eines Doc-Checkpasswort abgerufen werden. Alternativ kann auch wieder direkt über www.rote-liste.de auf den Fachinfoservice (www.fachinfo.de) zugegriffen werden, welcher ebenfalls ein Doc-Checkpasswort verlangt. Dadurch kann über mehrere Wege problemlos auf die aktuellste Fachinformation zugegriffen werden.

Für den italienischen und den englischen Sprachraum waren die Fachinformationen über die jeweiligen Homepages von Pfizer© nur durch Registrierung mit persönlichen Daten für in den jeweiligen Ländern tätige Ärzte erhältlich. Für den italienischen Sprachraum konnte die aktuellste Version der Fachinformation für Rapamune® somit nur über www.torrinomedico.it gewonnen werden. Der Stand der letzten Aktualisierung wurde mit dem 13/04/2010 angegeben, die letzte Revision des Textes der Fachinformation für Rapamune® wurde am 01/09/2006 durchgeführt.

Die englische Fachinformation konnte unter www.medicines.org.uk heruntergeladen werden. Das letzte Update des Textes wurde am 12/02/2010 durchgeführt.

4.1.3. Cellcept®

Über die jeweiligen Länder-Homepages der Firma Roche© in Deutschland, Italien und England, kann direkt auf die aktuellsten Fachinformationen zugegriffen werden. Dabei ist in Deutschland ein Doc-Checkpasswort notwendig und in Italien reicht ein individuelles Passwort aus. Einzig in England können die Informationen ohne Passwort über eine Link zur eMC (electronic Medicines Compendium) eingesehen werden (Stand der Information: 27/10/2009). Die aktuellste italienische Fachinformation konnte unter www.torrinomedico.it heruntergeladen werden. Dabei wurde die letzte Aktualisierung im April 2010 durchgeführt. Zudem findet sich in dieser Information ein Hinweis, die aktuellste Information unter www.ema.europa.eu abrufen zu können.

4.1.4. Sandimmun®

Über die Homepage von Novartis© sind mit Hilfe eines gültigen Doc-Check-Passwortes die aktuellen Fachinformationen für Sandimmun® (Lösung zum Einnehmen, Weichkapseln der Stärke 25mg und 100mg) mit dem Stand Mai 2010 sowie für Sandimmun® 50mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit dem Stand September 2010 einsehbar. Darüber können auch die Fachinformationen für Ciclosporin in Form der Mikroemulsion abgerufen werden (Stand September bzw. Dezember 2010). Der Name dafür lautet in Deutschland (und Luxemburg) Sandimmun® Optoral (Lösung zum Einnehmen, Weichkapseln der Stärken 10mg, 25mg, 50mg und 100mg, Infusionslösung), im europäischen Ausland und ebenso weltweit ist Ciclosporin-Mikroemulsion als Sandimmun® Neoral im Verkehr. Der Grund für die unterschiedlichen Bezeichnungen ist die für Deutschland markenrechtlich nicht zulässige Registrierung, da der Name Neoral bereits belegt ist. Dies erschwert die Recherche zunächst, wobei auf diese Besonderheit unter der Rubrik „Häufig gestellte Fragen“ auf der Novartis-Deutschland-Homepage ausführlich eingegangen wird. (zitiert von Novartis-Homepage).

Über die italienische Homepage kann keinerlei Information über Sandimmun® oder alternativ über den Wirkstoff Ciclosporin gewonnen werden. Die italienischen Fachinformationen wurden daher über www.torinomedica.it heruntergeladen. Dabei konnten die entsprechenden Fachinformationen für Sandimmun® und Sandimmun® Neoral mit dem Stand 13/04/2010 eingesehen werden.

Auf der Homepage von Novartis.uk kann unter „information for healthcare professionals“ ein Link zu www.medicines.org.uk hergestellt werden, worunter nach Eingabe von Sandimmun die Fachinformation für Sandimmun Concentrate for Solution mit dem Stand 9/12/2009 heruntergeladen werden kann. Nach Eingabe von Ciclosporin sind sämtliche ciclosporinhaltigen Produkte mit den entsprechenden Fachinformationen zu finden (Sandimmun® Neoral der Firma Novartis).

	Prograf®	Rapamune®	Cell Cept®	Sandimmun®
Freie Internet Verfügbarkeit	D: Astellas Homepage, www.rote-liste.de I: www.torinomedica.it UK: www.medicines.org.uk	D: www.rote-liste.de I: www.torinomedica.it UK: www.medicines.org.uk	D: www.rote-liste.de I: Roche-Homepage UK: Links via Roche zu www.medicines.org.uk	D: www.rote-liste.de I: www.torinomedica.it UK: Link via Novartis zu www.medicines.org.uk

Tabelle 1: Zusammenfassung der freien Verfügbarkeit der untersuchten Fachinformationen aus dem Internet.

4.2. Die Entwicklung der unterschiedlichen Fachinformationen im Laufe der Zeit

4.2.1. Prograf®

Ein Gutachten der EMA vom April 2006 für Prograf® legte fest, dass unterschiedliche Fachinformationen, die auf Grund divergenter nationaler Entscheidungen, erstellt wurden, gemäß Artikel 30 der Direktive 2001/83/EC in der gesamten EU harmonisiert werden müssen (9).

Eine Beurteilung der Entwicklung der Fachinformationen im Laufe der Zeit war nur für die deutsche und englische Fachinformation möglich, da hierfür Versionen aus unterschiedlichen Jahren (2005 und 2009) vorlagen. Grundsätzlich zeigen die deutsche Version vom August 2005 und die englische Version von Oktober 2005 eine komplett uneinheitliche Gliederungen und teils erhebliche inhaltlichen Unterschieden. Gerade in der vergleichenden Durchsicht dieser Fachinformationen kann daher eine enorme Entwicklung, Strukturierung und Verbesserung der inhaltlichen Information beobachtet werden, was die Umsetzung der Anforderungen des Gutachtens durch die EMA aus 2006 widerspiegelt. Im Folgenden sollen die wichtigsten Änderungen hinsichtlich klinischen Angaben und Nebenwirkungen aufgeführt werden.

Klinischen Angaben

Folgende Abschnitte wurden der deutschen Fachinformation im April 2009 und der englischen Fachinformation im Mai 2009 hinzugefügt:

„Art und Dauer der Anwendung“ unter „Dosierung“ (4.2): „eine unachtsame, versehentliche oder unbeaufsichtigte Umstellung zwischen Tacrolimusformulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung (...ist...) gefährlich“ und kann zu „Transplantatabstoßungen oder zur einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen (...) führen“.

Im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ fehlte bis zu oben genanntem Zeitpunkt ein Hinweis auf „Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen“ und den daraus resultierenden möglichen schwerwiegenden Folgen wie „...Transplantatabstoßung oder anderen Nebenwirkungen ...“.

Ebenso fehlt in diesem Abschnitt bis zum oben genannten Zeitpunkt der Hinweis auf „ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen“ einschließlich „BK-Virus-assoziiierter Nephropathie und JC-Virus-assoziiierter progressiver multifokaler Leukencephalopathien (...)“ sowie der Möglichkeit des Eintretens „ernsthafter oder lebensbedrohlicher Situationen“ unter immunsuppressiver Therapie mit Prograf®.

Nebenwirkungen

Unter dem Unterpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wird eine erhöhte Anfälligkeit für virale, bakterielle, mykotische und protozoale Infektionen, das Risiko einer Verschlechterung bereits bestehender Infektionen sowie die Möglichkeit lokaler oder systemischer Manifestation von Infektionen beschrieben, allerdings fehlt der ergänzende Hinweis auf BK-Virus-assoziierte Nephropathie und JC-Virus-assoziiierter progressiver multifokaler Leukencephalopathie (PML) unter immunsuppressiver Therapie.

4.2.2. Rapamune®

Für Rapamune gab es bereits ab Oktober 2004 Harmonisierungsbestrebungen die Fachinformationen in der EU möglichst homogen zu gestalten, was vermutlich auch teilweise an einem zentralen Europa-weiten Management für das Produkt lag. Eine Anpassung der Fachinformation erfolgte zwischen 2004 und 2010 stetig und eine homogene EU-weite Gliederung wurde von Anfang an angestrebt (10). Ein Vergleich der Entwicklungen war für aus dem Internet erhältliches Material nur für die englische und der deutsche Fachinformation aus den Jahren (2008/2010) möglich. Die wichtigsten Anpassungen sind im Folgenden aufgeführt:

Nebenwirkungen

Der häufig unter Medikation mit Rapamune® aufgetretene Diabetes mellitus unter den Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie der häufig auftretende Aszites bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes fanden in der deutschen Fachinformation 2008 noch keinerlei Erwähnung und wurden der englischen Fachinformation erst in der aktuellsten Version im Februar 2010 zugefügt. Auch fehlten in der deutschen

Fachinformation 2008 im Vergleich zu den aktuellen Versionen die sehr häufig auftretende Verstopfung und die Übelkeit. Die alveolare Proteinosis als selten auftretende Nebenwirkung unter Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ist in der deutschen Fachinformation vom April 2008 noch nicht erwähnt und wurde auch der englischen Fachinformation erst im November 2008 hinzugefügt.

In der deutschen Fachinformation von 2008 fehlen die „Erkrankungen des Nervensystems“ und der darunter sehr häufig beschriebene Kopfschmerz gänzlich, ebenso wie die sehr häufig auftretende Kreatininerhöhung. Daraus lässt sich auch im Jahr 2008 in der Angabe der Nebenwirkungen in den jeweiligen Fachinformationen ein unterschiedlicher Informationsgehalt erkennen, auch wenn gerade im zeitlichen Verlauf in der Entwicklung der englischen und der deutschen Fachinformationen eine stetige Verbesserung und Angleichung zu erkennen ist.

4.2.3. Cellcept®

Für Cellcept gibt es bereits eine wissenschaftliche Bewertung der EMA aus dem Jahre 2003. Wiederum lässt sich hier eine frühe und sehr stringente Bestrebung der Harmonisierung der Fachinformation in Übereinstimmung mit der EU-Direktive erkennen (11). Im Internet wurden lediglich Fachinformationen für Deutschland und England gefunden: diese lagen aus den Jahren 2006 und 2009 vor. Auffällig bei beiden Fachinformationen war eine zeitlich praktisch deckungsgleich parallele Anpassung der lokalen Fachinformationen. Die wichtigsten Änderungen sind im Folgenden knapp beschrieben.

Nebenwirkungen

„Fälle von Erythroblastopenien (pure red cell aplasia [PRCA]) bei Patienten, die mit CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, welche nach Dosisreduktion oder Abbruch der Therapie mit CellCept® reversibel sein kann, wurde hinzugefügt. Um eine Transplantatabstoßung zu verhindern, sollte eine Änderung der Behandlung jedoch nur unter geeigneter Kontrolle vorgenommen werden.“

Im Absatz Verdauungstrakt wurde die häufig auftretende Gingivahyperplasie hinzugefügt. Zudem wurden Einzelfälle abnormer Morphologie neutrophiler Granulozyten (wie die erworbene Pelger-Huet-Anomalie) hinzugefügt.

Des Weiteren wurden Einzelfallberichte über interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenfibrosen mit teils letalem Ausgang unter Kombinationstherapie mit anderen Immunsuppressiva ergänzt.

4.2.4. Sandimmun®

Ein Vergleich der Änderungen über die Zeit war bei Sandimmun für keine Fachinformation möglich, da ausschließlich die aktuellste Version vorlag und auch keine Zusammenfassungen diesbezüglich im Internet verfügbar sind. Ebenso gibt es keinerlei Fachinformation oder wissenschaftliche Empfehlungen der EMA. Ein Nachvollziehen der Veränderungen über die Zeit war für Sandimmun somit nicht möglich.

4.3. Inhaltlicher Vergleich der Fachinformationen zwischen Italien, Deutschland und England in Bezug auf den Goldstandard der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA

4.3.1. Prograf®

Gliederung und Inhalt

Zunächst kann festgestellt werden, dass die Gliederung der Fachinformationen in den entsprechenden Ländern identisch ist. Inhaltlich sind die italienische, die deutsche und die englische Fachinformation im Jahr 2009 im Bezug auf das angegebenen Nebenwirkungsprofil und die Häufigkeitsangaben identisch.

Diskrepanzen

Auffallend ist jedoch, dass die bis zum Jahr 2009 durchgeführten Ergänzungen der englischen und der deutschen Fachinformationen in der über www.torrinomedica.it erhältlichen aktuellsten italienischen Fachinformation nicht aufgeführt sind (siehe Punkt 4.2.1). Auch ein aktueller Hinweis auf die EMA wie in der englischen und der deutschen Fachinformation sind in der aktuellsten italienischen Fachinformation nicht verzeichnet.

Angaben zu Haltbarkeit

Auffallend sind die unterschiedlichen Haltbarkeitsangaben. In der aktuellsten englischen Fachinformation wird für die Prograf® Tabletten der Stärke 0,5mg, 1mg sowie 5mg eine Haltbarkeit von 3 Jahren angegeben, wobei nach Öffnen der Aluminiumschutzhülle sich diese auf 1 Jahr verkürzt. Laut der Onlineplattform eMC wurde der Passus 6.3 (Shelf life) zwar 2006 geändert, allerdings kann der Inhalt der Änderung nicht nachvollzogen werden, so dass zur Haltbarkeitsangabe vor der Änderung keine Aussage getroffen werden kann.

In der italienischen Fachinformation von 2006 bis 2010 wird für Prograf®-Tabletten der Stärke 0,5mg, 1mg sowie 5mg eine 2jährige Haltbarkeit angegeben, nach Öffnen der Aluminiumverpackung sollten die Tabletten innerhalb von 3 Monaten aufgebraucht werden.

In der deutschen Fachinformation vom April 2006 wird für Prograf® 0,5mg im ungeöffneten Aluminiumbeutel eine Haltbarkeitsdauer von 24 Monaten angegeben, für Prograf® 1mg und 5 mg Kapseln eine Haltbarkeitsdauer von je 36 Monaten angegeben. Nach Öffnen des Aluminiumbeutels sollen die Kapseln aus den Blistern innerhalb von 9 Monaten aufgebraucht werden. In der aktuellsten Version entsprechen die Haltbarkeitsangaben der deutschen Version der englischen Version.

	Prograf®
Haltbarkeitsangaben	D: 3 Jahre (verschlossen), 1 Jahr (geöffnet) I: 2 Jahre (verschlossen), 3 Monate (geöffnet) UK: 3Jahre (verschlossen), 1 Jahr (geöffnet)
Dosierungs- empfehlungen	Vollständig und ohne Unterschiede zwischen D/I/UK.
Unterschiede im Nebenwirkungsprofil	D and UK identisch. I: BK-Virus assoziierte Nephropathie und PML nicht angegeben.
Version	D: April 2009 I: April 2010 UK: Mai 2009

Tabelle 2: Zusammenfassung der wichtigsten Merkmale von Prograf®.

4.3.2. Rapamune®

Gliederung und Inhalt

Verglichen werden sollen im Folgenden die entsprechenden Fachinformationen aus dem Jahr 2008 (Stand April 2008). Die Fachinformationen der einzelnen Länder zeigen eine identische Gliederung.

Mängel werden vor allem in der italienischen Fachinformation aufgedeckt

Der erste Unterschied bei der vergleichenden Durchsicht der Texte fällt unter den klinischen Angaben beim Punkt „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ (4.2) auf. Dabei fehlt in der italienischen Fachinformation im Vergleich zur deutschen und zur englischen Fachinformation im Abschnitt „Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung“ der Hinweis, die Erhaltungsdosis von Rapamune® bei Patientin mit schwerer Leberfunktionsstörung um etwa die Hälfte zu reduzieren. Es findet sich in der italienischen Fachinformation nur der Hinweis, dass die Pharmakokinetik von Rapamune bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht eindeutig bekannt sei.

Eine weitere Information, die in der italienischen Fachinformation im eben genannten Abschnitt nicht enthalten ist, ist der Hinweis, dass Patientin von der Lösung auf Tabletten im Dosisverhältnis 1:1 (mg pro mg) umgestellt werden können (Absatz „Therapeutische Blutspiegel-Überwachung“).

Weiterhin fehlt der Absatz für Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, bei denen „aufgrund des verzögerten Erreichens eines *steady state(s)* infolge der verlängerten Halbwertszeit die Überwachung alle 5-7 Tage erfolgen“ sollte, „bis 3 aufeinander folgende Talspiegel nach einer Dosisanpassung oder Initialdosis stabile Sirolimus-Konzentrationen aufweisen“.

Andere inhaltliche Mängel der italienischen Fachinformation im Vergleich zur englischen und zur deutschen finden sich im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“. Es fehlt im Abschnitt „Gleichzeitige Anwendung anderer immunsuppressiver Arzneimittel“ der Hinweis, dass „aufgrund von Daten aus späteren klinischen Studien (...) bei nierentransplantierten *de novo*-Patienten die

Anwendung von Rapamune®, Mycophenolatmofetil und Kortikosteroiden in Kombination mit IL-2-Rezeptor-Antikörper-(IL2R Ab-)-Induktion nicht empfohlen“ wird. Auch in diesem Abschnitt fehlt die Information über Patientin mit schwerer Leberfunktionsstörung und die daraus resultierende Notwendigkeit der Dosisreduktion (s.o.).

Darüber hinaus fehlt in der italienischen Fachinformation der Hinweis auf die Möglichkeit einer „beeinträchtigte(n) oder verzögerte(n) Wundheilung“ (...), „einschließlich Lymphozele und Wunddehiszenz“ (...) sowie der Hinweis auf „Flüssigkeitsansammlungen, einschließlich peripherer Ödeme, Lymphödeme, Pleuraerguss und Perikardergüsse (inklusive hämodynamisch relevanter Ergüsse bei Kindern und Erwachsenen)“ bei Patienten mit immunsuppressiver Therapie mit Rapamune. In der deutschen Fachinformation vom April 2008 sind diese Informationen bereits verzeichnet und der englischen Fachinformation wurden diese Informationen bereits bei einem Update im Dezember 2007 zugefügt.

Zudem fehlt die Empfehlung „eine(r) regelmäßige(n) quantitative(n) Kontrolle der Proteinausscheidung im Urin“ sowie der Hinweis auf eine Studie zur Bewertung einer Umstellung von Calcineurin-Inhibitoren auf Rapamune® bei nierentransplantierten Patienten in der Erhaltungstherapie, welche bisher nicht etabliert ist.

Auch der Hinweis auf den Saccharose- und Laktose-Gehalt der Sirolimus-Tabletten und daraus resultierenden möglichen Konsequenzen fehlt in der italienischen aber auch in der englischen Fachinformation. Dies wurde der englischen Fachinformation erst im April 2009 zugefügt, in der italienischen Fachinformation ist dieser Zusatz bis dato nicht zu verzeichnen.

Im Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ ist eine Information in der italienischen Fachinformation nicht enthalten: „Bei einigen mit Rapamune® behandelten Patienten wurden Veränderungen im Spermiogramm beobachtet, die in den meisten Fällen nach Absetzen von Rapamune® reversibel waren“. Diese Information wurde der englischen Fachinformation im Dezember 2007 zugefügt, in der deutschen Fachinformation vom April 2008 war diese Information bereits enthalten.

Nebenwirkungen

Unter den „am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (bei >10% der Patienten)“ fehlen im Text der italienischen Fachinformation im Vergleich zur englischen die Nebenwirkungen Fieber, Hypertonie, Hypophosphatämie sowie Hyperglykämie. In der deutschen

Fachinformation sind Fieber und Hypertonie nicht vermerkt, wobei das Fieber in der tabellarischen Auflistung unter „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ unter den häufigen Nebenwirkungen erwähnt wird. Die Hypertonie wurde der englischen Fachinformation wohl auch erst 11/2008 hinzugefügt, wobei dies über das Onlineportal eMC keine exakte Erwähnung findet. Bei den Änderungen vom 25.11.2008 heißt es dazu unter Section 4.8: „Updated to include new ADRs including FSGS, alveolar proteinosis and other ADR's“.

Zudem findet im Text der italienischen Fachinformation im Gegensatz zur deutschen und zur englischen wie bereits weiter oben erwähnt auch hier die Möglichkeit der Veränderung des Spermioграмms keinerlei Erwähnung.

In der tabellarischen Auflistung der Nebenwirkungen fehlt in der italienischen Fachinformation im Vergleich zur deutschen und zur englischen in der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei den häufigen Nebenwirkungen unter den viralen und bakteriellen Entzündungen der Zusatz Tuberkulose sowie bei den „Erkrankungen des Immunsystems“ bei den seltenen Nebenwirkungen die exfoliative Dermatitis (wurde der englischen Fachinformation im September 2007 beigefügt, in der deutschen Fachinformation von April 2008 bereits enthalten).

Weiterhin fehlt in der italienischen FI auch in der tabellarischen Auflistung unter „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ unter den sehr häufigen Nebenwirkungen die Hypophosphatämie sowie die Hyperglykämie (der englischen Fachinformation im September 2007 beigefügt).

Bei den „Herzerkrankungen“ fehlen in der italienischen verglichen mit der deutschen und der englischen Fachinformation die gelegentlich auftretenden Perikardergüsse (einschließlich hämodynamisch relevanter Ergüsse bei Kindern und Erwachsenen). Bei den „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastiums“ ist unter den häufigen Nebenwirkungen lediglich die Epistaxis vermerkt, der Pleuraerguss jedoch fehlt.

Auch bei den „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ sind als sehr häufige Nebenwirkungen die Obstipation und die Übelkeit weder in der deutschen noch in der italienischen Fachinformation vermerkt, wobei wiederum nicht ganz klar nachvollzogen werden kann, ob diese beiden Nebenwirkungen der englischen FI nicht auch erst im November 2008 zugefügt wurden.

Die „Erkrankungen des Nervensystems“ und der darunter sehr häufig beschriebene Kopfschmerz fehlen in der italienischen und der deutschen Fachinformation gänzlich. Auch hier kann nicht exakt nachvollzogen werden, ob der Kopfschmerz und die Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ der englischen Fachinformation nicht auch erst beim Update vom November 2008 hinzugefügt wurde (s.o.).

Unter den „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ ist das gelegentlich auftretende nephrotische Syndrom in der italienischen FI nicht erwähnt. Desweiteren ist weder in der italienischen noch in der deutschen Fachinformation unter „Untersuchungen“ die sehr häufig unter immunsuppressiver Therapie mit Rapamune® beschriebene Kreatininerhöhung verzeichnet, wobei auch hier der exakte Inhalt der Änderung des Updates im November 2008 aufgrund der eher allgemeinen Formulierung („...und andere ADRs“) nicht exakt nachvollzogen werden kann.

Im abschließenden Vergleich mit den SPCs der EMA für Rapamune® kann festgestellt werden, dass diese mit der aktuellsten deutschen und englischen Fachinformation identisch sind. 2010 zeigten folglich die Fachinformationen aus Deutschland und England keine Mängel mehr. Für die italienische Fachinformation gelten oben beschriebene Mängel.

	Rapamune®
Haltbarkeitsangaben	Vollständig und ohne Unterschiede zwischen D/I/UK.
Dosierungsempfehlungen	D und UK: Vollständig und ohne Unterschiede I: Hinweis auf Dosisreduzierung um 50% bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion fehlt.
Unterschiede im Nebenwirkungsprofil	D: Fieber, Hypertonie, Obstipation, Übelkeit, Kopfschmerzen, Kreatininerhöhung nicht angegeben. 2010 komplett ergänzt. I: Kombinationstherapie mit anderen Immunsuppressiva nicht angegeben, verzögerte Wundheilung, Lymphocel, periphere Ödeme, Proteiunurie, Veränderungen des Spermogramms, Hypertonie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie, Tuberkulose, exfoliative Dermatitis, Pericarderguss, Obstipation, Übelkeit, Kopfschmerzen, Kreatininerhöhung, nicht angegeben. UK: komplett
Version	D: April 2008 I: April 2010 UK: Februar 2008

Tabelle 3: Zusammenfassung der wichtigsten Merkmale zu Rapamune®.

4.3.3. Cellcept®

Gliederung und Inhalt

Einleitend fällt auch bei den Fachinformationen für CellCept® aus 2008 eine identische Gliederung auf. Zwischen der deutschen und der englischen Fachinformation kann kein Unterschied oder Mangel festgestellt werden. Auch entsprechen beide Fachinformationen den jeweiligen SPCs der EMEA.

Mehrere Mängel in der italienischen Fachinformation

Bei der vergleichenden Beurteilung der italienischen Fachinformation fallen jedoch erneut mehrere Mängel auf.

Zum einen unter dem Punkt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ sowie unter den „Nebenwirkungen“ fehlt der Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen (BK-Virus-Nephropathie und die mit dem JC-Virus verbundene progressive multifokale Leukencephalopathie) unter Immunsuppression, einschließlich CellCept®. Dieser Hinweis wurde der englischen sowie der deutschen Fachinformation im Jahr 2008 beigelegt (bereits im Februar 2008 wurde in Deutschland auf das neue Nebenwirkungsprofil mittels eines „Rote-Hand-Briefes“ hingewiesen).

Weitere Unterschiede der Fachinformationen des Jahres 2008 können im Abschnitt „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ (4.5) festgestellt werden. So fehlen in der italienischen Fachinformation die Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen Rifampicin, Sirolimus, Sevelamer, Norfloxacin, Metronidazol, Ciprofloxacin sowie Amoxicillin plus Clavulansäure. Diese Interaktionen wurden sowohl in der englischen, als auch in der deutschen Fachinformation im Jahr 2007 in der heutigen Form eingefügt.

Abschließend fällt im Abschnitt „Überdosierung“ ein weiterer Mangel auf: so wird in der italienischen Fachinformation nicht erwähnt, „dass eine Überdosierung von Mycophenolatmophetil möglicherweise zu einer übermäßigen Unterdrückung des Immunsystems führt und die Infektionsanfälligkeit und die Suppression des Knochenmarks erhöht. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt, muss die Verabreichung von CellCept® unterbrochen oder die Dosis reduziert werden.“ Diese Informationen sind in der deutschen und der englischen Fachinformation seit 2007 zu finden.

	Cell Cept®
Haltbarkeitsangaben	Vollständig und ohne Unterschiede zwischen D/I/UK.
Dosierungsempfehlungen	Vollständig und ohne Unterschiede zwischen D/I/UK.
Unterschiede im Nebenwirkungsprofil	D and UK identisch. I: BK-Virus assoziierte Nephropathie und PML nicht angegeben I: I Interaktion mit Rifampicin, Sirolimus, Sevelamer, Norfloxacin, Metronidazol, Ciprofloxacin, Amoxicillin+Clavulansäure nicht angegeben. I: spezielle Warnung für Überdosierung nicht angegeben
Version	D: Oktober 2009 I: April 2010 UK: Oktober 2009

Tabelle 4: Zusammenfassung der wichtigsten Merkmale von CellCept®.

4.3.4. Sandimmun®

4.3.4.1. Inhaltlicher Vergleich der länderspezifischen Fachinformationen für Sandimmun® sowie Sandimmun® 50mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Unterschiedliche Produktnamen und fehlende EMA-Dokumente erschweren den Vergleich

Zunächst fällt auf, dass im internationalen Vergleich unterschiedliche Produkte von Sandimmun® auf dem Markt sind. Während in Deutschland und Italien Sandimmun® als Lösung zum Einnehmen, Weichkapseln der Stärke 25mg und 100mg (in Italien zusätzlich der Stärke 50mg) sowie als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung jeweils von der Firma Novartis© auf dem Markt erhältlich sind, wird im UK von der Firma Novartis© lediglich noch Sandimmun® Concentrate for Solution for Infusion 50mg/ml hergestellt. Die Lösung zum Einnehmen existiert im britischen Raum lediglich basierend auf Ciclosporin in Form der Mikroemulsion unter Neoral® Oral Solution.

Verglichen werden sollen nur die entsprechenden Fachinformationen der Firma Novartis©, also die Fachinformation für Sandimmun 50mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, wobei die italienische Fachinformation nicht zwischen Sandimmun-Kapseln, Lösung zum Einnehmen und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

differenziert. Die Fachinformationen für die Sandimmunkapseln können nur zwischen der deutschen und der italienischen verglichen werden.

Anwendungsgebiete

Die ersten Unterschiede fallen bereits unter den klinischen Angaben bei den Anwendungsgebieten der Sandimmun®-Kapseln auf: Während die Indikationen auf den Gebieten der Organtransplantation, Knochenmark-Transplantation, schwere Formen der Psoriasis sowie des nephrotischen Syndroms in beiden Fachinformationen zu finden sind, findet sich die Indikationen der rheumatoiden Arthritis sowie der atopischen Dermatitis nur in der italienischen Fachinformation. Zudem wird in der italienischen Fachinformation bzgl. der Indikationen nicht zwischen den Weichkapseln, der Lösung zum Einnehmen und dem Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung unterschieden (die Infusionslösung ist entsprechend der deutschen und der englischen Fachinformation nur als Prophylaxe und Therapie der Organtransplantatabstoßung bzw. Knochenmark-transplantation zugelassen).

Dosierungsempfehlungen

Bei den Dosierungsempfehlungen der Sandimmun Weichkapseln bzw. Lösung zum Einnehmen fallen unterschiedliche Angaben auf: Während in der deutschen Fachinformation bei Organtransplantationen eine Initialdosis von 10-14mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht als Einzeldosis 4-12h vor der Transplantation angegeben wird, findet man in der italienischen sowie der englischen Fachinformation eine Initialdosis von 10-15 mg/kg KG 4-12h vor der TX. Die Tagesdosis sollte laut italienischer Fachinformation auf 2 Einzelgaben verteilt werden, die deutsche Fachinformation lässt eine Einzelgabe oder vorzugsweise 2 Einzelgaben zu. Zudem findet sich in der italienischen Fachinformation kein Hinweis auf die Notwendigkeit der Blutspiegelkontrolle sowie der Kreatininkontrolle. Etwas verwirrend ist die Dosierungsangabe in der englischen Fachinformation für die Sandimmun®-Infusionslösung: Diese entspricht dem Schema der oralen Dosis. Erst im 2. Absatz wird erwähnt, dass bei i.v.-Gabe die Dosis 1/3 der oralen Dosis entspricht. Dies ist in der deutschen Fachinformation pragmatischer gelöst, indem die direkte i.v.-Dosis angegeben wird. Zudem ist die entsprechende Dosierungsrange in den Fachinformationen unterschiedlich: In der italienischen Fachinformation wird dazu eine Dosierungsintervall zwischen 2-6mg/kg/d angegeben, in der deutschen 3-5mg/kg/d und in der englischen 3-6mg/kg/d.

In der Indikation der Knochenmark-Transplantation ergeben sich weitere Unterschiede. Es wird nur in der deutschen Fachinformation für den Fall der oralen Initialtherapie eine Zeitdauer zur Fortführung dieser Initialdosis für 5 Tage postoperativ angegeben, in der italienischen wird dazu eine Zeitdauer von nicht länger als zwei Wochen genannt. In der deutschen Fachinformation wird anders als in der italienischen und der englischen nicht erwähnt, dass in der Indikation der Knochenmark-Transplantation eine i.v.-Gabe als Initialtherapie oft der oralen Therapie vorgezogen wird.

Für die Weichkapseln und die Lösung zum Einnehmen finden sich in der Indikation der endogenen Uveitis in der deutschen und italienischen Fachinformation unterschiedliche Dosisangaben: während in der italienischen Fachinformation eine orale Initialdosis von 5-7mg/kg/KG genannt wird, findet sich in der deutschen Fachinformation eine Dosis von 5-10mg/kg/KG. Im deutschen wird keine Aussage über die Dosis der Erhaltungstherapie (im italienischen: 5mg/kg/d sollten nicht überschritten werden) und das Zeitfenster bis zum Eintreten einer Besserung (3 Monate nach Initiierung der Sandimmun®-Therapie im Italienischen) gemacht. Umgekehrt findet sich in der italienischen Fachinformation keine Angabe über die erwünschten Vollblutkonzentrationen von Ciclosporin.

In der Indikation der Psoriasis findet sich nur in der deutschen Fachinformation eine Angabe über die Art der Erhöhung der Ciclosporindosis (in Schritten zu 1mg pro kg KG), sollte 1 Monat nach Beginn der Therapie keine Besserung auftreten.

In der Indikation nephrotisches Syndrom wird in der italienischen Fachinformation im Gegensatz zur deutschen keine Angabe über die erwünschten Vollblutkonzentrationen von Ciclosporin gemacht (zwischen 60 und 160 Nanogramm/ml, gemessen mit spezifischem monoklonalem Antikörper) bzw. wann diese Kontrollen stattfinden sollten.

In der Fachinformation von Sandimmun 50mg/ml zur Herstellung einer Infusionslösung finden sich unterschiedliche Angaben, bis wann die nicht verbrauchte Lösung zu verwerfen ist: laut deutscher FI ist dies nach 24h notwendig, laut italienischer FI nach 48h und in der englischen FI wird darauf gar nicht eingegangen. Zudem wird in der deutschen und der italienischen FI nicht wie in der englischen auf die spezielle Verwendung bei älteren Personen und damit verbundene Vorsichtsmaßnahmen eingegangen.

Anwendung bei Kindern

Ein unterschiedlicher Informationsgehalt zeigt sich auch bezüglich der Anwendung bei Kindern: Während in der deutschen und der italienischen FI berichtet wird, dass Kinder höhere Dosen pro kg KG benötigt und vertragen haben als Erwachsene, heißt es in der englischen FI nur, dass bei Dosen am oberen Limit häufiger NW wie Krämpfe und Hypertonie auftraten (in der deutschen und der italienischen FI nicht erwähnt).

Gegenanzeigen und Warnhinweise

Bei den Gegenanzeigen fällt auf, dass in der italienischen Fachinformation nur die bekannte Überempfindlichkeit gegen Ciclosporin oder sonstige Bestandteile genannt wird. Andere Gegenanzeigen sind nicht genannt, bzw. die indikationsbezogenen Gegenanzeigen wie in der deutschen Fachinformation fehlen komplett, bzw. sind an anderer Stelle nur inkomplett erwähnt.

Im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ fällt auf, dass in der italienischen Fachinformation der Hinweis auf die Möglichkeit der Entwicklung einer symptomatischen Hypomagnesämie durch Ciclosporin fehlt, zudem wird nicht davor gewarnt, sich einer übermäßigen UV-Strahlung unter Ciclosporintherapie auszusetzen, der Hinweis, dass Sandimmun aufgrund einer möglichen bleibenden Beeinträchtigung des Sehvermögens abgesetzt werden sollte, falls eine intrakranielle Druckerhöhung auftritt und eine benigne intrakranielle Hypertension festgestellt wird, fehlt, und auf ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen wird nicht eingegangen.

Zum Risiko der Entwicklung opportunistischer Infektionen unter Immunsuppression mit Ciclosporin fällt zudem auf, dass nur in der deutschen und der englischen Fachinformation für Sandimmun® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (sowie auch in der deutschen FI für Sandimmun-Kapseln und Lösung zum Einnehmen) auch auf die Möglichkeit der Aktivierung latenter Polyomavirusinfektionen mit der Folge von Polyomaasoziierten Nephropathien, insbesondere BK-Virus-induzierte Nephropathien oder JC-Virus-assozierte multifokale Leukenzephalopathien. In der italienischen Fachinformation findet sich dieser Hinweis nicht. Desweiteren fehlen in der italienischen Fachinformation der Hinweis, dass bei der gemeinsamen Verabreichung von Ciclosporin und Lercanidipin Vorsicht geboten ist.

In den Fachinformationen für Sandimmun® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird nur in der deutschen FI vor dem Alkoholgehalt der Infusionslösung und dem damit verbundenen gesundheitlichen Risiko bei der Anwendung bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern gewarnt.

Weitere Unterschiede zwischen den einzelnen länderspezifischen Fachinformationen findet man im Abschnitt „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“. Dabei fällt auf, dass die deutsche Fachinformation am ausführlichsten sämtliche Wechselwirkungen beschreibt. In der englischen Fachinformation fallen demgegenüber nur wenige Mängel auf. So sind zum Beispiel unter den Medikamenten, die die Vollblutkonzentration von Ciclosporin senken, in der englischen Fachinformation die Stoffe Nafcillin, Metamizol und Trimetoprim (bei i.v.-Gabe) nicht erwähnt, in der italienischen Fachinformation fehlen darunter die Stoffe Oxcarbazepin und Phenytoin. Bei den Stoffen, die die Vollblutkonzentration von Ciclosporin erhöhen können, fehlt in der englischen im Vergleich zur deutschen das Nefazodon sowie das Doxycyclin, in der italienischen dagegen sind mehrere nicht erwähnt, wie z.B. Methylprednisolon, Metoclopramid, Danazol oder Allopurinol. Ansonsten entspricht die deutsche der englischen Fachinformation inhaltlich weitestgehend.

Allerdings finden sich in der italienischen Fachinformation noch weitere erhebliche Mängel: So fehlt beispielsweise der Hinweis, dass Sandimmun® die Clearance von Digoxin, Colchicin, Prednisolon, HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statinen) und Etoposid vermindern kann, wodurch Toxizität und Nebenwirkungen verstärkt werden können (Digitalis-Vergiftungen, Myopathie und Neuropathie in Kombination mit Colchicin). Auch wird im Zusammenhang mit der Einnahme von Statinen die Gefahr der Rhabdomyolyse und einer daraus resultierenden Niereninsuffizienz nicht erwähnt.

Im Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ (4.6) ist nur in der deutschen Fachinformation erwähnt, dass Ciclosporin in tierexperimentellen Studien an Ratten und Kaninchen reproduktionstoxikologische Effekte zeigte. Zudem wird in der englischen und italienischen Fachinformation das Risiko von Frühgeburtlichkeit und Präeklampsie unter Immunsuppression mit Ciclosporin nicht erwähnt.

Nebenwirkungen

In der vorliegenden italienischen Fachinformation fällt zunächst ein sehr knapper, allgemeiner Nebenwirkungsabschnitt auf, in dem zwar einige Nebenwirkungen genannt sind, allerdings wird nur zwischen den am häufigsten und den selten auftretenden Nebenwirkungen differenziert und es erfolgt keine getrennte Darstellung der den unterschiedlichen Organsystemen zuzuordnenden spezifischen Nebenwirkungen.

Da die deutschen Fachinformationen für Sandimmunkapseln, Lösung zum Einnehmen und Sandimmun im Nebenwirkungsprofil weitestgehend identisch sind, sollen nun im Folgenden die Unterschiede der Nebenwirkungen getrennt nach Organsystemen erfolgen. Der erste Unterschied fällt bei den Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems auf: Bei den seltenen Nebenwirkungen sind in der englischen Fachinformation die Leukopenie und das Nierenversagen nicht angegeben. In der italienischen Fachinformation werden die Anämie und die Thrombozytopenie nicht wie in der englischen und der deutschen FI als gelegentliche, sondern als selten auftretende Nebenwirkungen vermerkt, die selten auftretende Leukopenie wird nicht erwähnt.

Bei den Stoffwechsel und Ernährungsstörungen fehlt in der englischen Fachinformation bei den häufigen Nebenwirkungen die leichte, umkehrbare Erhöhung der Blutfette, speziell in Kombination mit Kortikosteroiden (dies fehlt auch in der italienischen FI). Die gelegentlich auftretende Gicht wird weder in der italienischen noch in der englischen Fachinformation erwähnt. In der deutschen Fachinformation gibt es zusätzlich noch Hinweise, wie diese Nebenwirkungen zu vermeiden sind (Blutfettwertbestimmung vor Behandlungsbeginn und nach dem 1. Behandlungsmonat, Kaliumspiegelbestimmung bei Patientin mit Nierenfunktionsstörungen...). In der italienischen Fachinformation fehlen zusätzlich die gelegentlich auftretende Hyperglykämie sowie die sehr häufig auftretende Hyperlipidämie.

Bei den Erkrankungen des Nervensystems wird in der italienischen Fachinformation der Kopfschmerz nur als seltene Nebenwirkung aufgelistet (vgl. sehr häufige Nebenwirkung in der deutschen und englischen Fachinformation), die gelegentlich auftretenden Konvulsionen, kortikale Blindheit, Taubheit, Paresen, Ataxie, Agitation und Schlafstörungen werden ebenso nicht erwähnt wie die selten auftretende motorische Polyneuropathie und das in Einzelfällen beschriebene Papillenödem. In der englischen Fachinformation werden lediglich die gelegentlich auftretenden Hörstörungen nicht erwähnt und es wird keine

Angabe darüber gemacht, wo die häufig beschriebenen Parästhesien insbesondere auftreten.

Bei den Gefäßerkrankungen fehlt sowohl in der italienischen als auch in der englischen Fachinformation die selten auftretende ischämische Herzkrankheit.

Bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes fehlen in der italienischen und der englischen Fachinformation im Vergleich zur deutschen Fachinformation die häufig auftretende Gastritis oder Gastroenteritis, die gelegentlich auftretenden Magenulzera und die in Einzelfällen auftretende Kolitis. In der englischen Fachinformation fehlt bei den häufig auftretenden Nebenwirkungen zusätzlich die Appetitlosigkeit.

Bei den Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes fehlen in der italienischen und der englischen Fachinformation die gelegentlich unter Ciclosporin auftretende Akne und die selten auftretenden Nebenwirkungen Hautrötung und Juckreiz.

Bei den Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen fehlen in der italienischen Fachinformation die häufig auftretenden Muskelschmerzen. Zudem werden die in der englischen und deutschen Fachinformation als häufig auftretende Nebenwirkung beschriebenen Muskelkrämpfe unter den selten auftretenden Nebenwirkungen aufgelistet.

Auf die Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse wird in der italienischen Fachinformation nicht eingegangen, in der englischen Fachinformation werden die in der deutschen Fachinformation als gelegentliche Nebenwirkung vermerkten Menstruationsstörungen als selten auftretende Nebenwirkung verzeichnet.

Die in der deutschen Fachinformation unter allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort beschriebenen, gelegentlich auftretenden Nebenwirkungen Hyperthermie und Hitzewallungen werden weder in der italienischen noch in der englischen Fachinformation erwähnt.

In den deutschen Fachinformationen für Sandimmun 50ng/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung werden weitere Nebenwirkungen aufgelistet, die während der Verkaufsphase auftraten, wie vereinzelte und spontane Fälle von Hepatotoxizität und Leberschädigung einschließlich Gallensteine, Ikterus, Hepatitis und Leberversagen bei mit Ciclosporin behandelten Patienten, v.a bei Patienten mit Co-Morbiditäten, auch in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang. Dies wird weder in der aktuellsten englischen Fachinformation noch in der italienischen FI erwähnt.

Im Abschnitt „Überdosierung“ (4.9) fehlen in der italienischen und der englischen Fachinformation im Vergleich zur deutschen die Angaben der aus Tierversuchen ermittelten letalen Dosen für oral und i.v. appliziertes Ciclosporin sowie die Symptome einer Ciclosporinintoxikation.

Zudem fallen unterschiedliche Haltbarkeitsdaten auf: Bei Sandimmun® 50mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in der deutschen und der englischen Fachinformation ein Haltbarkeitsdauer von 4 Jahren angegeben, in der italienischen eine von 3 Jahren. Zudem wird nur in der englischen Fachinformation unter 6.4 („Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) eine Lagerung bei einer Temperatur von unter 30°C von Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung empfohlen. Ansonsten findet man gleiche Haltbarkeitsdaten bei den von Novartis hergestellten Produkten.

4.3.4.2. Inhaltlicher Vergleich der länderspezifischen Fachinformationen für Sandimmun® Optoral bzw. Neoral®

Da sich für Ciclosporin und seine Produkte auf den Seiten der EMA (www.ema.europa.eu) keinerlei einheitliche Informationen für die Indikation in der Transplantationsmedizin finden, werden hierbei für den inhaltlichen Vergleich der Fachinformation die jeweils am aktuellsten erhältlichen Informationen herangezogen. Für Ciclosporin in Form der Mikroemulsion lagen für Deutschland die Fachinformation für Sandimmun® Optoral Weichkapseln (10, 25, 50 und 100mg) mit dem Stand Dezember 2010 sowie für Sandimmun® Optoral 100mg/ml Lösung zum Einnehmen mit dem Stand September 2010 vor, für Italien konnte über das Portal www.torrinomedica.it eine Fachinformation für Sandimmun® Neoral Capsule molli (10, 25, 50 und 100mg) sowie 100mg/ml Lösung zum Einnehmen mit dem inhaltlichen Stand vom April 2010 bezogen werden und für das United Kingdom lag eine Fachinformation für Neoral Soft Gelatin capsules (10, 25, 50 und 100mg) und Neoral Oral Solution mit dem Stand Januar 2011 vor.

Anwendungsgebiete

Ein erster Unterschied fällt zwischen den einzelnen Fachinformationen bei den klinischen Angaben unter den Anwendungsgebieten auf: Während in der deutschen und der italienischen Fachinformation die endogene Uveitis als mögliche Indikation für eine Medikation mit Sandimmun® Optoral bzw. Neoral gesehen wird, wird dies in der englischen Fachinformation nicht erwähnt.

Dosierungsempfehlungen

Wie bereits oben erwähnt, fallen auch in der Fachinformation für Sandimmun® Neoral/Optoral bei den Dosierungsempfehlungen unterschiedliche Angaben auf: Während in der deutschen Fachinformation bei Organtransplantationen eine Initialdosis von 10-14mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht (KG) in 2 Einzeldosen innerhalb von 12h vor der Transplantation angegeben wird, findet man in der italienischen sowie der englischen Fachinformation eine Initialdosis von 10-15 mg/kg KG 12h vor der TX. In der deutschen Fachinformation fehlt der Hinweis, dass im Falle der Kombination von Sandimmun® Optoral mit anderen Immunsuppressiva niedrigere Initialdosen notwendig sein könnten. Umgekehrt findet man weder in der italienischen noch in der englischen Fachinformation die Zusatzinformation, dass bei Nierentransplantationspatienten am unteren Ende des Bereichs, d.h. unter 3-4mg/kg KG/d und entsprechend niedrige Blutspiegel unter 100ng/ml zu einer erhöhten Abstoßungsreaktion führen. Zudem wird weder in der italienischen noch in der englischen Fachinformation eine Aussage über die Höhe des Minimalblutspiegels nach Nierentransplantation gemacht (zwischen 100 und 400ng Ciclosporin/ml, gemessen mit spezifischem monoklonalem Antikörper laut deutscher Fachinformation).

Wie auch schon beim Vergleich der Fachinformationen für Sandimmun® ergeben sich in der Indikation der Knochenmarkstransplantation weitere Unterschiede, die in ähnlicher Form oben schon erwähnt wurden: Es wird nur in der deutschen Fachinformation für den Fall der oralen Initialtherapie eine Zeitdauer zur Fortführung dieser Initialdosis für 5 Tage postoperativ angegeben, in der englischen Fachinformation wird über die Dauer keine Aussage gemacht, in der italienischen wird dazu eine Zeitdauer von nicht länger als zwei Wochen genannt. In der deutschen Fachinformation wird anders als in der italienischen und der englischen nicht erwähnt, dass in der Indikation der Knochenmark-Transplantation eine i.v.-Gabe als Initialtherapie oft der oralen Therapie vorgezogen wird. In der englischen und auch in der italienischen Fachinformation (anders als bei Sandimmun®) wird auf die

Behandlung einer bestehenden Graft-versus-Host-Krankheit nicht so detailliert eingegangen, wie in der deutschen Fachinformation.

In den Indikationen endogenen Uveitis finden sich auch für Sandimmun® Optoral bzw. Neoral in identischer Form die bereits oben beschriebenen Mängel. So finden sich in der Indikation der endogenen Uveitis in der deutschen und italienischen Fachinformation unterschiedliche Dosisangaben: während in der italienischen Fachinformation eine orale Initialdosis von 5-7mg/kg/KG genannt wird, findet sich in der deutschen Fachinformation eine Dosis von 5-10mg/kg/KG. Im deutschen wird keine Aussage über die Dosis der Erhaltungstherapie (im italienischen: 5mg/kg/d sollten nicht überschritten werden) und das Zeitfenster bis zum Eintreten einer Besserung (3 Monate nach Initiierung der Sandimmun®-Therapie im Italienischen) gemacht. Umgekehrt findet sich in der italienischen Fachinformation keine Angabe über die erwünschten Vollblutkonzentrationen von Ciclosporin. In der englischen Fachinformation fehlt die endogene Uveitis als Indikation gänzlich.

In der Indikation der Psoriasis findet sich nur in der deutschen Fachinformation eine Angabe über die Art der Erhöhung der Ciclosporindosis (in Schritten zu 1mg pro kg KG), sollte 1 Monat nach Beginn der Therapie keine Besserung auftreten. Gemäß der deutschen Fachinformation wird zusätzlich empfohlen, bei stabilen Serum-Kreatinin-Spiegeln und einer Dosierung von 2,5mg pro kg KG / d, die Werte danach in 2monatigen, bei höheren Dosen in monatlichen Abständen zu kontrollieren. In der italienischen und der englischen Fachinformation wird dosisunabhängig eine monatliche Kontrolle empfohlen. Zudem wird nur in der deutschen Fachinformation eine Reduktion von mindestens 50% empfohlen, falls der Serum-Kreatinin-Spiegel um mehr als 50% ansteigt. Zudem fehlt in der englischen und der italienischen Fachinformation der Rat zur der Bestimmung der Harnsäurespiegel vor Behandlungsbeginn und während der ersten 3 Behandlungsmonate sowie der Hinweis, dass Leber- und Bilirubinwerte nur maximal doppelt so hoch wie die Norm sein dürfen. In der englischen und italienischen Fachinformation fehlt zudem bei den Gegenanzeigen der Hinweis, dass Sandimmun® nicht vor Ablauf von 4 Wochen nach Beendigung einer Etreinat-Therapie Anwendung finden sollte und keine kombinierte Anwendung mit Retinoiden oder anderen Immunsuppressiva erfolgen sollte. Zudem ist darunter nur in der deutschen Fachinformation erwähnt, dass bei Alkoholkranken, bei Patienten mit erythrodermischer

oder pustulöser Psoriasis und bei Psoriasis-Patienten mit vorangegangener langjähriger MTX-Therapie Sandimmun® nicht anzuwenden ist.

Auch in der Indikation der rheumatoiden Arthritis fallen Unterschiede in den jeweiligen Fachinformationen auf. Zunächst zeigen sich uneinheitliche Angaben in der Art der Dosierung: In der italienischen wird eine Anfangsdosis von 3mg/kg/d in 2 Einzelgaben sowie eine Höchstdosis von 5mg/kg/d angegeben, in der englischen und der deutschen Fachinformation dagegen Initialdosen von 2,5mg/kg/d in 2 Einzeldosen sowie Höchstdosen von 4mg/kg/d (im deutschen wird eine Höchstdosis von 5mg pro kg KG nur in Ausnahmefällen empfohlen). In der italienischen Fachinformation fehlt zudem eine Angabe über den Zeitraum, in dem eine Besserung eintreten sollte (3 Monate in der englischen und der deutschen Fachinformation). Zudem wird bei einer Erhaltungstherapie nur in der englischen Fachinformation eine Reevaluation nach spätestens 6 Monaten empfohlen, in der italienischen und der deutschen Fachinformation wird darauf gar nicht eingegangen. Ein weiterer Unterschied findet sich in der Angabe der Kontrollintervalle der Serumkreatininspiegel: während in der italienischen und der englischen Fachinformation zur Kontrolle des Serumkreatinins ein zweöchentliches Intervall für die ersten 3 Monate empfohlen wird, so wird in der deutschen Fachinformation im 1. Monat eine wöchentliche Kontrolle, danach für 3 Monate eine zweöchentliche Kontrolle der Serumkreatininspiegel empfohlen. Im Anschluss daran wird in der englischen Fachinformation eine monatliche Kontrolle empfohlen (ohne klare Angabe für wie lange), in der italienischen und der deutschen Fachinformation wird bis zum 6. Behandlungsmonat eine 4wöchentliche Kontrolle angegeben, nach 6 Monaten Therapie wird ein großzügigeres Kontrollintervall von 4-8 Wochen genannt. Zudem wird nur in der deutschen Fachinformation die Kontrolle von Parametern wie hämatologisches Profil, Leberwerte (wird in der englischen Fachinformation nur in Kombination mit NSAIDs empfohlen), U-Status, Blutdruck, Kalium und Lipide mit den entsprechenden Messungsintervallen empfohlen. Darüber hinaus findet sich nur in der englischen und der deutschen Fachinformation der Hinweis, dass Langzeitdaten in der Behandlung der schweren rheumatoiden Arthritis mit Ciclosporin noch fehlen und aus Studien Daten über eine Therapie für 1-2 Jahre (englische Fachinformation) bzw. 12 Monate (deutsche Fachinformation) vorliegen.

In der Indikation nephrotisches Syndrom wird in der italienischen und der deutschen Fachinformation bei ausbleibender Wirkung ein Zeitraum von 3 Monaten zur Beendigung

der Therapie genannt, in der englischen eine Zeitraum von 3 Monaten bei der Behandlung der minimal change oder der fokal segmentalen Glomerulosklerose und von 6 Monaten bei der Behandlung der membranösen Glomerulonephritis. Andererseits wird weder in der italienischen noch in der englischen Fachinformation eine Angabe über die erwünschten Vollblutkonzentrationen von Ciclosporin bei der Therapie des nephrotischen Syndroms gemacht (zwischen 60 und 160 Nanogramm/ml, gemessen mit spezifischem monoklonalem Antikörper) bzw. wann diese Kontrolle stattfinden sollten. Auch werden keine Kreatiningrenzen (vgl. deutsche Fachinformation: Serumkreatininspiegel >200 Mikromol/l bei Erwachsenen und >140 Mikromol/l bei Kindern sind Kontraindikationen) für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion genannt. Zudem fehlt sowohl in der italienischen als auch in der englischen Fachinformation der Hinweis, dass bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen die anfängliche Sandimmunodosierung um 25-50% zu senken ist und es werden keine Kontrollintervalle der Serumkreatininspiegel angegeben.

In der Indikation der atopischen Dermatitis fällt in den jeweiligen Fachinformationen eine unterschiedliche Angabe des Zeitintervalls, in dem eine Besserung des Krankheitsbildes eintreten soll, auf: In der deutschen Fachinformation wird dafür ein Zeitraum von 6 Wochen, in der englischen und der italienischen von 8 Wochen genannt. Es wird nur in der deutschen Fachinformation nochmals auf eine mögliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion und daraus resultierende Kontrollintervalle, die Kontrolle des Harnsäurespiegels vor und während der Behandlung eingegangen, und auch der Hinweis, dass Leberenzym- und Bilirubinwerte nur maximal doppelt so hoch wie die Norm sein dürfen, fehlt in der italienischen und englischen Fachinformation. Zudem fehlen die in der englischen Fachinformation die (zwar in anderer Indikation schon genannten) Hinweise, die Therapie mit Ciclosporin bei neu aufgetretenem, therapierefraktärem Hypertonus zu beenden, dass ältere Patienten nur bei behindernder atopischer Dermatitis unter engmaschiger Kontrolle der Nierenfunktion behandelt werden sollten und dass bei Kindern mit atopischer Dermatitis nur sehr eingeschränkte Erfahrungen vorliegen.

Im Abschnitt „Art und Dauer der Anwendung“ wird in der englischen Fachinformation nicht darauf hingewiesen, dass die Sandimmun® Neoral Lösung zum Einnehmen nicht mit Grapefruitsaft verdünnt werden sollte, bzw. die Weichkapseln nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden sollten. In der deutschen und der italienischen Fachinformation heißt es zudem, dass bei transplantierten Kindern zwar eingeschränkte

Erfahrungen in der Sandimmun®-Dosierung vorliegen, dass man aber aus Studien wisse, dass Kinder ab 1 Jahr *höhere* Dosen als Erwachsene benötigt und vertragen haben. In der englischen Fachinformation heißt dazu, dass man zwar keine Erfahrung mit Sandimmun® Neoral bei Kleinkindern hätte, dass man jedoch aus Studien wisse, dass 3 Monate alte transplantierte Kinder die für Erwachsene üblichen Dosen problemlos vertragen hätten, dass gerade aber am oberen Dosislimit mehr Nebenwirkungen wie Hypertonie, Krämpfe und Wassereinlagerungen auftreten und somit eine *Dosisreduktion* notwendig werden könnte.

Gegenanzeigen und Warnhinweise

Bei den Gegenanzeigen fällt auf, dass in der italienischen Fachinformation als Gegenanzeigen nur die bekannte Überempfindlichkeit gegen Ciclosporin oder sonstige Bestandteile genannt wird und von einer kombinierten Einnahme mit Johanniskraut gewarnt wird. Andere Gegenanzeigen sind nicht genannt, bzw. die indikationsbezogenen Gegenanzeigen wie in der deutschen (noch ausführlicher, als die englische; z.B. wird eine Angabe über die Grenze der Kreatinin-Ausgangswerte beim nephrotischen Syndrom gemacht) und englischen Fachinformation fehlen komplett, bzw. sind an anderer Stelle nur inkomplett erwähnt.

Im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ fällt zunächst auf, dass nur in der deutschen Fachinformation speziell auf den Alkohol-Gehalt der Sandimmun® Optoral Lösung sowie der Kapseln hingewiesen wird und vor einem daraus resultierenden, möglichen gesundheitlichen Risiko der Einnahme bei speziellen Risikogruppen (wie Alkoholranke, Epileptiker, Schwangere ...) gewarnt wird.

In der italienischen Fachinformation wird in diesem Abschnitt nicht wie in der deutschen und der englischen auf das Risiko der Entwicklung einer benignen intrakraniellen Hypertension unter Sandimmun® und die möglicherweise daraus resultierende bleibende Beeinträchtigung des Sehvermögens hingewiesen, was zu einem sofortigen Absetzen der Medikation führen sollte.

Des weiteren fällt auf, dass in der englischen Gebrauchsinformation die verschiedenen Überwachungsmethoden der Ciclosporinspiegel im Blut, speziell auch bei lebertransplantierten Patienten, nicht aufgeführt sind (spezifischer monoklonaler Antikörpertest, HPLC-Methode).

Zudem fällt auf, dass in der englischen Fachinformation zwar auf einen leicht reversiblen Anstieg der Blutfettwerte hingewiesen wird, jedoch nicht, wie in der deutschen

und italienischen Fachinformation bei erhöhten Werten diätetische Maßnahmen oder eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden sollten.

Nur in der deutschen Fachinformation findet sich der Hinweis, dass der Arzneimittelbestandteil Macrogolglycerolhydroxystearat Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen kann. Des weiteren nur in der deutschen Fachinformation für Sandimmun Optoral Kapseln/Lösung zum Einnehmen davor gewarnt, dass „aus Studien (...) Fälle von Hepatotoxizität und Leberschädigung (...) bei mit Ciclosporin behandelten Patienten berichtet“ wurden, in einigen Fällen vorwiegend bei transplantierten Patienten auch mit letalem Ausgang. Dabei handele es sich meist um Patienten mit erhöhter Gefährdung aufgrund signifikanter Comorbidität, einer Grunderkrankung oder anderen Risikofaktoren. Eine weitere Zusatzinformation der deutschen Fachinformation betrifft die Möglichkeit der Blutspiegelerhöhung gleichzeitig angewendeter Arzneimittel, die ein Substrat für P-Glycoprotein (Pgp) sind, wie Aliskiren. Die Unterschiede in den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei anderen Anwendungsgebieten als Transplantation wurden zum Teil bereits in den entsprechenden Abschnitten der spezifischen Indikationen mit aufgeführt.

Weitere Unterschiede zwischen den einzelnen länderspezifischen Fachinformationen findet man im Abschnitt „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“. Dabei fällt auf, dass die deutsche Fachinformation am ausführlichsten sämtliche Wechselwirkungen beschreibt. So sind zum Beispiel in der englischen und der italienischen Fachinformation nicht erwähnt, dass in Kombination mit den Kortikosteroiden Methylprednisolon, Prednison und Prednisolon ausser einer gegenseitigen Beeinflussung des Metabolismus eine erhöhte Neigung zu zerebralen Krampfanfällen festgestellt wurde (insbesondere bei hohen Kortikosteroiddosen). In der englischen Fachinformation wird zwar vor der Kombination mit potentiell nephrotoxischen Medikamenten gewarnt, die H₂-Rezeptor-Antagonisten wie Ranitidin und Cimetidin werden dabei jedoch nicht erwähnt. In der englischen Fachinformation sind zum Beispiel unter den Medikamenten, die die Vollblutkonzentration von Ciclosporin senken, die Stoffe Nafcillin, Metamizol und Trimetoprim (bei i.v.-Gabe) nicht erwähnt, in der italienischen Fachinformation fehlen darunter die Stoffe Metamizol und Trimetoprim (bei i.v.-Gabe). Bei den Stoffen, die die Vollblutkonzentration von Ciclosporin erhöhen können, fehlen in der englischen das Nefazodon sowie das Doxycyclin, in der italienischen dagegen sind das Doxycyclin und das

Propafenon nicht erwähnt. Umgekehrt ist nur in der englischen Fachinformation erwähnt, dass das Arzneimittel Rosuvastat bei gleichzeitiger Einnahme mit Ciclosporin kontraindiziert ist.

Abschließend ist nur in der deutschen Fachinformation erwähnt, dass wegen des Disulfiram-ähnlichen Effektes, der nach Verabreichung von N-Methyl-thiotetrazol-Cephalosporinen beobachtet wurde, bei der gleichzeitigen Verabreichung von Sandimmun® Optoral als alkoholhaltiges Arzneimittel Vorsicht geboten ist. Auch der bereits oben erwähnte Bezug auf die Wirkung von Ciclosporin als Pgp-Inhibitor wird in der italienischen und englischen Fachinformation in diesem Abschnitt nicht dargestellt.

Im Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ (4.6) ist nur in der deutschen Fachinformation erwähnt, dass Ciclosporin in tierexperimentellen Studien an Ratten und Kaninchen reproduktionstoxikologische Effekte zeigte. Zudem wird in der englischen und italienischen Fachinformation das Risiko von Frühgeburtlichkeit und Präeklampsie unter Immunsuppression mit Ciclosporin nicht erwähnt, allerdings wird in allen 3 Fachinformationen dazu geraten, aufgrund der eingeschränkten Datenlage „Ciclosporin nicht während der Schwangerschaft“ anzuwenden, „es sei denn, der Nutzen für die Mutter rechtfertigt das Risiko für den Fetus“.

Nebenwirkungen

Im allgemeinen Teil wird nur in der deutschen Fachinformation darauf hingewiesen, dass die Bestimmung der Ciclosporin-Vollblutkonzentration im Vollblut, gemessen mit dem spezifischen monoklonalen Antikörpertest, eine wichtige Sicherheitsmaßnahme bei Transplantationspatienten sowie Patienten mit Uveitis und nephrotischem Syndrom darstellt. Es werden nur in der englischen Fachinformation die Infektionen, die bei transplantierten Patienten in der Langzeitbeobachtung unter Immunsuppression mit Ciclosporin sehr häufig, bzw. häufig beobachtet wurden, aufgeführt. Ebenso werden nur in der englischen Fachinformation die am häufigsten beobachteten Hauttumoren unter Immunsuppression mit Ciclosporin aufgeführt.

Im Folgenden wird die Herausarbeitung weiterer Unterschiede zwischen den jeweiligen Fachinformationen in der Angabe der Nebenwirkungen getrennt nach Organsystemen erfolgen. Der erste Unterschied fällt bei den Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems auf: Bei den seltenen Nebenwirkungen sind in der englischen und der

italienischen Fachinformation die Leukopenie und das Nierenversagen bei der mikropathischen hämolytischen Anämie nicht angegeben.

Bei den Stoffwechsel und Ernährungsstörungen fehlen in der englischen und der italienischen Fachinformation bei den häufigen Nebenwirkungen die leichte, umkehrbare Erhöhung der Blutfette, die speziell in Kombination mit Kortikosteroiden auftritt, sowie die gelegentlich auftretende Gicht. Zudem wird nur in der englischen Fachinformation zusätzlich zur sehr häufig auftretenden Hyperlipidämie noch die Hypercholesterinämie genannt. Ausschließlich in der deutschen Fachinformation gibt es zusätzlich noch Hinweise, wie diese Nebenwirkungen zu vermeiden sind (Blutfettwertbestimmung vor Behandlungsbeginn und nach dem 1. Behandlungsmonat, Kaliumspiegelbestimmung bei Patientin mit Nierenfunktionsstörungen...).

Bei den Erkrankungen des Nervensystems werden weder in der englischen noch in der italienischen Fachinformation die gelegentlich auftretenden Hörstörungen erwähnt und es wird keine Angabe über die Lokalisation der häufig beschriebenen Parästhesien gemacht. Bei den Gefäßerkrankungen fehlt sowohl in der italienischen als auch in der englischen Fachinformation die selten auftretende ischämische Herzkrankheit.

Bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes fehlen in der italienischen und der englischen Fachinformation im Vergleich zur deutschen Fachinformation die häufig auftretende Gastritis oder Gastroenteritis und die Appetitlosigkeit, die gelegentlich auftretenden Magengeschwüre sowie die in Einzelfällen auftretende Kolitis.

Bei den Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes fehlen in der italienischen und der englischen Fachinformation die gelegentlich unter Ciclosporin auftretende Akne und die selten auftretenden Nebenwirkungen Hautrötung und Juckreiz.

Bei den Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse werden in der englischen und der italienischen Fachinformation die in der deutschen Fachinformation als gelegentliche Nebenwirkung vermerkten Menstruationsstörungen als selten auftretende Nebenwirkung verzeichnet. Die in der deutschen Fachinformation unter allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort beschriebenen, gelegentlich auftretenden Nebenwirkungen Hyperthermie und Hitzewallungen werden weder in der italienischen noch in der englischen Fachinformation erwähnt.

Im Abschnitt „Überdosierung“ (4.9) fehlen in der englischen und der italienischen Fachinformation im Vergleich zur deutschen die Angaben der aus Tierversuchen ermittelten

letalen Dosen für oral und i.v. appliziertes Ciclosporin bei Mäusen und Kanninchen. Die Symptome einer Ciclosporinintoxikation sind nur in der deutschen und der italienischen Fachinformation erwähnt.

Abschließend fallen bei den Haltbarkeitsangaben Unterschiede auf: Laut italienischer Fachinformation werden sowohl für die Sandimmun Neoral® Weichkapseln als auch für die Lösung eine Haltbarkeit von 3 Jahren angegeben, in Deutschland wird dementsprechend für die Sandimmun Optoral® Lösung eine Haltbarkeitsdauer von 3 Jahren angegeben, für die Kapseln wurde diese mit 2 Jahren angegeben (laut Fachinformation vom Juli 2008 wurde diese noch mit 3 Jahren angegeben). Die Haltbarkeitsdaten der aktuellen deutschen Fachinformation entsprechen den Angaben der englischen Fachinformation. Im Gegensatz zur deutschen und italienischen Fachinformation fehlt in der englischen Fachinformation der Hinweis, die Sandimmun Optoral® bzw. Neoral® Lösung zum Einnehmen nach Öffnen der Flasche innerhalb von 2 Monaten aufzubrauchen.

4.4. Spezieller Fokus

Immunsuppressive Medikamente werden seit den 70er Jahren breit in der Indikation Organtransplantation eingesetzt. In den späten 90iger Jahren wurden neben dem bis dahin etablierten Ciclosporin A (Sandimmun), weitere Medikamente entwickelt und zugelassen. Neben Tacrolimus (Prograf) und Mycophenolat Mofetil (CellCept) war dies Sirolimus (Rapamune). Jedem dieser Medikamente wurde in seiner Entwicklung stets mindestens eine Eigenschaft hinsichtlich seines Nebenwirkungsprofils nachgesagt, die genau dem Gegenteil der Nebenwirkungen eines anderen Medikamentes entsprach und damit als äußerst günstig hinsichtlich dieser Nebenwirkung angesehen wurde. Die Pharmaunternehmen haben diesen „Vorteil“ entsprechend vermarktet. Im Folgenden wollen wir hier 3 Beispiele zu Rapamune erläutern, welche oben genannte Problematik exemplarisch darstellen soll. Vielleicht kann man in der Zukunft bei der Entwicklung von Medikamenten für die gleiche Indikation daraus ein primär effizienteres Dokumentations- und vor allem Erhebungssystem von Nebenwirkungen aus klinischen Studien etablieren, die solche Missverständnisse und manchmal geradezu Legendbildungen um ein Medikament verhindern.

Ein sehr auffallendes und bemerkenswertes Beispiel soll im Folgenden demonstriert werden: in den Jahren zwischen 2004 und 2008 wurde Rapamune® für seine fehlende Nephrotoxizität, das Verhindern von Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Hypertonie bekannt, um nur die wichtigsten klinischen Aspekte zu nennen. Auch wenn diese Punkte ursprünglich so in den jeweiligen Fachinformationen aufgeführt wurden und eine Vielzahl von Veröffentlichungen über den speziellen Benefit dieses Medikaments erschienen sind (12-15), mussten diese Angaben später revidiert werden und die Fachinformationen enthalten heute entsprechende Hinweise zur Sirolimus assoziierten Hypertonie, Nierenfunktionsstörung und auch zu Kopfschmerzen.

In den Tabellen 1 und 2 sind die größten Unterschiede zwischen allen Medikamenten aufgeführt, bzw. ein Überblick der Unterschiede hinsichtlich Sandimmun zwischen den Ländern.

Eine übersichtliche Zusammenfassung der wichtigsten Merkmale von Sandimmun® werden in den Tabellen 5 und 6 dargestellt.

5. Diskussion

5.1 Die Umsetzung der EU-Direktive erhöht die Sicherheit und Zuverlässigkeit der Informationen in Fachinformationen in der ganzen EU

Fachinformationen immunsuppressiver Medikamente wurden zwischen 2004 und 2010 durch die EU-Direktive 2001/83/EC und Artikel 6(1) (EC) 726/2004 deutlich verbessert. Nicht nur, dass für praktisch alle Medikamente eine einheitliche, leicht nachvollziehbare Gliederung definiert ist, sondern auch die Anwendung in allen Staaten der europäischen Union führt zu einer Harmonisierung und Erhöhung der Sicherheit für den Patienten und eine Verlässlichkeit für den Arzt in der täglichen Beurteilung von unerwünschten Arzneimittelreaktionen, die wiederum eine höhere Verlässlichkeit in der Vermeidung solcher Nebenwirkung nach sich zieht. Diese Harmonisierung findet Ihren Höhepunkt in der Fachinformationsdatenbank der European Medicines Agency (EMA) für praktisch alle zugelassenen Medikamente in der Europäischen Union unter www.ema.europa.eu.

5.2. Das Internet ist neben der EMA-Datenbank eine gute und überwiegend sichere Quelle für die Suche nach Fachinformationen

Allerdings zeigt unsere Untersuchung auch, dass es außerhalb der Datenbank der EMA zum einen schwierig war, Fachinformationen direkt von den Internetseiten der Pharmafirmen herunterzuladen und dass andere nationale Internetportale für Informationen zu medizinischen Produkten in Italien, England und Deutschland oftmals unterschiedlich aktuelle Versionen der Fachinformationen bieten. Positiv zu bewerten ist hierbei, dass es für alle untersuchten Medikamente möglich war, Fachinformationen, obgleich nach unterschiedlich aufwendiger Suche, zu finden. Dies ist eine wichtige Erkenntnis, da es sowohl für Ärzte wichtig ist, die Information zu kennen und Patienten immer mündiger werden und dadurch ein großes Interesse an frei verfügbarer, prägnanter und verständlicher Information im Internet zur Verfügung zu haben, besteht. Hervorzuheben ist dabei das in England etablierte, für jedermann zugangsberechtigte Online-Portal eMC (electronic Medicines

Compendium), worüber neben den aktuellsten Informationen über alle Medikamente auch inhaltliche Änderungen im Verlauf der Zeit nachvollzogen werden können.

5.3. Harmonisierung von Fachinformation und freie Verfügbarkeit hilft Ärzten Fehler vermeiden, wird durch ein spontanes Meldesystem zu Nebenwirkungen zusätzlich unterstützt und wird vor allem auch von Patienten gewünscht

Das Wissen von Ärzten um die Wirkungen, Wechsel- und auch Nebenwirkungen sowie Dosierungen von Medikamenten hat nämlich auch volkswirtschaftliche Relevanz und soll, wie in der Einleitung bereits erläutert, nun noch etwas genauer diskutiert werden: Arzneimittelassozierte Tode sind eine häufige Todesursache in Kliniken und nach Angaben des Sachverständigenrates zur Begutachtung und Verbesserung im Gesundheitswesen mit geschätzten 50.000 Todesfällen/Jahr in Deutschland anzusetzen [Sachverständigenrat]. Unterschiedliche internationale Publikationen berichten eine Mortalität von 3,8% für Schweden (38 von 990), 1,7% für Italien (641 von 38.507), 5,9% für Spanien (17 von 289 Verstorbenen mit Verdacht auf Arzneimittelreaktion, die zum Tode führte) sowie 197.580 Meldungen in Frankreich in einem Zeitrahmen von 17 Jahren, bzw. 15.531 Meldungen in 2 Jahren für Dänemark oder am Beispiel der Homöopathika mit 233 spontane Meldungen in 5 Jahren (6 % Lebensbedrohlich oder tödlich) für Italien (6;16-22).

Zudem erkennen Ärzte oft nicht den Zusammenhang von speziellen Populationen, wie z.B. alten Menschen mit relevanten Begleiterkrankungen und der daraus resultierenden Anfälligkeit für Arzneimittelnebenwirkungen. So identifizierte eine Studie aus Deutschland folgende unabhängige Risikofaktoren für relevante und fatale Nebenwirkungen in 907 Patienten: erhöhte Temperatur (OR 1.609), Erythrozytopenie (OR 0.386), Thrombozytopenie (OR 0,788), multiple Medikamenteneinnahme (OR 1.117), weibliches Geschlecht (OR 1.562). Hier wären deutlich mehr Untersuchungen notwendig, zum Beispiel in Form von großen Kohorten- und Populationsstudien, um dann möglicherweise eine spezielle Warnung unter stationären Bedingungen bei bestimmten Patientenpopulationen in den Fachinformationen erarbeiten und ergänzen zu können (6). Zudem wäre ein besseres Training, möglicherweise bereits im Studium wünschenswert. Eine Verbesserung der Daten in Fachinformationen

kann zudem in real-time durch spontane Meldungssysteme, strukturiertere initiale Erhebung von Nebenwirkungen während der klinischen Erprobungsphase sowie Respektieren der Meldungen von Krankenpfleger(inne)n und Patienten implementiert werden.

So zeigen Untersuchungen, dass beispielsweise in Konsumdatenbanken häufig andere Kategorien gemeldet werden, auch wenn die Einschätzung des Schweregrads vergleichbar zu der eines Arztes bleibt. Eine amerikanische Studie belegt dies eindrucksvoll: hier erfolgte eine Auswertung von etwa 6.000 Medikamenten über 33 Jahre mit 2.3 Mio. spontanen Reports. Auf dieser Datenbasis konnten neben den Daten aus klinischer Forschung die Sicherheitshinweise stetig angepasst und verbessert werden. Diese Meldesysteme stellen somit ein wichtiges ergänzendes und unterstützendes Instrument dar (16-18;23).

Zu guter Letzt wollen auch Patienten immer mehr Informationen zu den Medikamenten, die sie vom Arzt verschrieben bekommen, die weit über die Information hinausgeht, die in Beipackzetteln enthalten ist. Patienten wollen verständliche, erschöpfende Information und diese am besten auch noch gleich selbst, vor allem im Internet recherchieren (24-26).

5.4. Die Fachinformationen aller untersuchten Medikamente haben sich im Laufe der Jahre dramatisch verbessert

Durch die in dieser Arbeit durchgeführte vergleichende Analyse länderspezifischer Fachinformationen konnte eine signifikante Verbesserung der internationalen inhaltlichen Homogenität für alle 4 Immunsuppressiva aufgezeigt werden. Zum einen wurde praktisch bei allen, die EU-konforme Gliederung eingehalten und der Gehalt an Information hat sich im Laufe der Jahre nach und nach zwischen den Ländern angeglichen. So hat neben der Menge an Information auch eine Harmonisierung im Vergleich zum Goldstandard, der bei der EMA vorgehaltenen Fachinformationen statt gefunden. Festzuhalten bleibt allerdings, dass vor allem in Italien ein größeres Zeitintervall bis zur Umsetzung von Veränderungen der Information in Fachinformationen verging, als in Deutschland und England. Eine Verbesserung der Information fand aber auch hier statt.

5.5. Für Sandimmun existieren keine einheitlichen Fachinformationen und sie fehlen auch in der EMA-Datenbank

Für die Ciclosporin-beinhaltenden Produkte von Novartis© fällt vor allem auf, dass die Medikamente in den unterschiedlichen Ländern und unterschiedlichen Verabreichungsformen unterschiedliche Namen aufweisen. So existiert neben Sandimmun® Optoral in Italien und Deutschland, Sandimmun® Neoral in England, was einen Vergleich erschwerte. Eine Beurteilung über die Zeit war gar nicht möglich. Wichtig anzumerken ist, dass die frei verfügbaren Informationen zu diesem Produkt die einzig auffindbaren waren und dass keine Fachinformationen bei der European Medicines Agency hinterlegt sind. Ein Grund hierfür konnte weder über Novartis noch bei der EMA eruiert werden, so dass die Gründe rein spekulativer Natur bleiben.

5.6. Die freie Verfügbarkeit der aktuellsten Fachinformation ist nicht immer gegeben

Im Hinblick auf die freie Verfügbarkeit der aktuellsten Informationen über das Internet konnten Defizite aufgezeigt werden. Das Auffinden an kostenfreien und unverschlüsselten Fachinformationsportalen erwies sich in manchen Fällen problematischer, als erwartet. Zum einen waren die Fachinformationen nicht uneingeschränkt über alle Homepages der Marketing authorization holders (MAH) für jedes Medikament erhältlich und zum großen Teil passwortpflichtig. Eine freie Verfügbarkeit der Fachinformationen würde einen umfassenden und raschen Zugriff während der täglichen klinischen Arbeit und vor allem auch für interessierte Patienten sicherstellen und würde ein breites und transparentes Informationssystem unterstützen. Darüber hinaus sind die Fachinformationen, welche von non-MAH Datenbanken bezogen werden, sicherlich anfälliger für Fehlinformationen, da sie nicht der unmittelbaren Kontrolle der entsprechenden Firmen unterliegen. Dies kann auch in der vorliegenden Analyse nicht ausgeschlossen werden. Als Schlussfolgerung kann somit konstatiert werden, dass eine freie Verfügbarkeit von Fachinformationen über die entsprechenden MAH-Homepages den entsprechenden Firmen eine unmittelbare Kontrolle über die im Internet zirkulierenden, einfach zu aktualisierenden, Fachinformationen

erlauben würde. Die Etablierung der EMA-Datenbank ist hierfür ein richtiger Schritt, allerdings wäre es weiter wünschenswert, wenn es die Seite auch in jeder Sprache der Europäischen Union gäbe, so dass auch Patienten, die des Englischen nicht mächtig sind, die Möglichkeit haben, sich über diese Plattform, die als absoluter Goldstandard mit der aktuellsten und relevantesten Fachinformation zu gelten hat, informieren können.

5.7. Unterschiedliche Haltbarkeitsangaben und Dosierungs-empfehlungen zwischen den Ländern

Interessanterweise konnte bei 2 von 4 untersuchten Immunsuppressiva (Prograf®, Sandimmun® unterschiedliche Haltbarkeitsangaben für den italienischen Sprachraum im Vergleich zu den deutschen und englischen Fachinformationen aufgezeigt werden. Zusätzlich unterscheiden sich die Dosierungsempfehlungen für Organtransplantationen in den Fachinformationen aller 3 untersuchten Länder. Auch wenn die Dosierungsintervalle sehr ähnlich waren, so ist es sehr verwunderlich, dass die Dosierung ein und desselben Medikamentes von derselben Firma je nach Land unterschiedlich ist. Auch die Haltbarkeitsangaben schwankten erheblich zwischen den verschiedenen Ländern: 2 bis 3 Jahre für Prograf®, 2 bis 4 Jahre für Sandimmun®. Gründe dafür wurden in den Fachinformationen nicht genannt und konnte somit in der vorliegenden Arbeit nicht abschließend geklärt werden. Eine mögliche Erklärung könnten länderspezifische gesetzliche Bestimmungen sein, die in manchen Ländern liberaler als in anderen sind.

5.8. Oftmals erfolgt eine Anpassung der Fachinformationen nach Vorliegen neuer Informationen zwischen den Ländern erst mit erheblicher Zeitverzögerung

Ein Hauptkritikpunkt, der durch die vorliegende Analyse hervorgehoben werden kann, ist die oftmals mangelnde zeitnahe Aktualisierung der Fachinformationen, vor allem in Bezug auf die Sicherheitshinweise. Verständlicherweise wurde für jedes einzelne der untersuchten Arzneimittel die Sicherheitshinweise, wie hier untersucht zwischen 2004 und der aktuellsten

Version, eklatant verbessert. Dennoch wurden manche Aktualisierungen erst mit einer Diskrepanz von mehreren Monaten in die jeweiligen Fachinformationen eingearbeitet und manche kritischen Nebenwirkungen (z.B. das hämatopoetische System oder die Nierenfunktion betreffend) fehlten komplett. So wurden speziell im Falle von Sandimmun® und Rapamune® Nebenwirkungen, welche die Medikamente ursprünglich zu verhindern oder zumindest nicht zu verschlimmern versprochen (wie zum Beispiel Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Kopfschmerzen und Hypertonie für Rapamune®), zu einem späteren Zeitpunkt als typische Nebenwirkungen betrachtet (12-15;27). Zum einen ist eine solche Entwicklung ein durchaus normaler Prozess in der Entwicklung und auch Etablierung von Medikamenten auf dem Markt. Allerdings kann man auch hier eine wichtige Überlegung hypothetisch verfolgen. Die meisten der untersuchten Medikamente unterscheiden sich zwar in ihrer Wirkung häufig am Zielrezeptor, allerdings sind die einzelnen Effektorwege häufig gleich oder zumindest ähnlich und lassen auf ein ähnlich zu erwartendes Nebenwirkungsspektrum schließen (28). Trotzdem wird von Seiten der Industrie (verständlicherweise) immer ein Alleinstellungsmerkmal gesucht, welches das eine Medikament vom anderen abhebt: nebenwirkungsärmer, sicherer, besser verträglich. Ein schönes Beispiel hierbei ist der wiederholte Versuch, unterschiedliche Calcineurininhibitoren in ihrem Einfluss auf die Nierenfunktion dem anderen als überlegen darzustellen, obwohl beide sich im Endeffekt nur um Nuancen unterscheiden (29;30).

5.9. Hilft ein standardisierter Fragebogen bei Medikamenten in der gleichen Indikation die Information schneller und exakter zu erfassen?

Als Verbesserungsvorschlag für künftige Entwicklungen und Zulassungsprozesse eines neuen Medikamentes wäre ein international standardisierter Fragebogen zur systematischen Abfrage von Nebenwirkungen durch Immunsuppressiva als eleganter Weg vorzuschlagen, um länderspezifische Unterschiede und auch Mythenbildungen bezüglich Nebenwirkungen gänzlich zu vermeiden. Solch ein Fragebogen könnte alle bekannten Nebenwirkungen aller immunsuppressiven Medikamente enthalten, die für die spezielle Indikation bekannt sind und sollte z.B. in Anlehnung an MEDRA-coding strukturiert sind und somit eine systematische Abfrage und Dokumentation streng nach relevanten Körpersystemen

ermöglichen (31). Durch die Anwendung eines solchen Hilfsmittels wäre von Anbeginn der klinischen Verwendung ein klareres und homogenes Bild bezüglich der Nebenwirkungen von Immunsuppressiva oder anderen Medikamenten zu zeichnen.

5.10. Resümee

Abschließend kann man sagen, dass durch die Implementierung der EU-Direktive 2001/83/EC in den vergangenen Jahren über die European Medicine Agency ein uneingeschränkter Zugang zu harmonisierten länderspezifischen Fachinformationen in den jeweiligen Sprachen möglich geworden ist und somit eine eklatante Verbesserung der bisherigen Strukturen erreicht worden ist. Eine Ausnahme stellt Sandimmun® dar, worüber keine Informationen über die Plattform bezogen werden können. Obwohl der Informationsgehalt der entsprechenden länderspezifischen Fachinformationen über die Jahre deutlich an Qualität zugenommen hat und die länderspezifischen Unterschiede größtenteils nicht mehr existent sind, herrschen immer noch große Unterschiede zwischen der außerhalb der European Medicines Agency im Internet frei verfügbaren Information vor und stellen so eine unsichere Quelle für Anwender (Patienten, Pflegende und Ärzte) dar. Um die „Schritt-für-Schritt-Entwicklung“ von Arzneimittelnebenwirkungen zu optimieren und um den Missbrauch von Sicherheitshinweisen zu verhindern, könnten international standardisierte Fragebögen von frühen Zulassungsstudien bis zu späten Phase-IV-Studien ein guter Weg sein, um die Sicherheitsinformationen für Immunsuppressiva und andere Medikamente zu verbessern.

6. Zusammenfassung

Fachinformationen stellen eine wichtige Quelle zum Nachschlagen von Wechselwirkungen, Dosierungsempfehlungen und Nebenwirkungen im jeweiligen Indikationsgebiet für Ärzte dar. Aber auch Patienten wünschen heute mehr Informationen zu den Arzneimitteln die sie einnehmen. Darüber hinaus können sie Quellendokumente in der Beurteilung von unerwünschten Ereignissen in klinischen Studien mit zugelassenen Medikamenten sein. Das Internet stellt eine wesentliche Quelle für das Aufsuchen von Fachinformationen dar. Hierbei dienen vor allem die websites der Pharmaunternehmen sowie einschlägige nationale Datenbanken als Nachschlagewerke.

Eine große Datenbank mit durch die EU-Richtlinie geforderten homogenisierten Fachinformationen (Summary of Product Characteristics [SPC]) wurde von der Europäischen Medizin Agentur (EMA) erst bis 2008 endgültig etabliert, so dass bis dahin keine einheitliches Nachschlagewerk für länderspezifischen Fachformationen zur Beurteilung von Nebenwirkungen existierte.

In der vorliegenden Arbeit vergleichen wir Fachinformationen der immunsuppressiven Medikamente Sandimmun®, Prograf®, Rapamune® und Cell Cept® aus Deutschland, England und Italien aus den Jahren vor 2004 bis 2010 bezüglich der Verfügbarkeit aus dem Internet, Unterschieden in ihrem Inhalt im Laufe der Zeit und der letzten jeweils frei erhältlichen Version aus dem Internet.

Unsere Hypothesen waren zum einen, dass eine freie Verfügbarkeit von Fachinformationen zu immunsuppressiven Medikamenten anmeldungsfrei für Ärzte und auch für Patienten, neben der Datenbank der EMA im Internet über Pharmafirmen kaum vorhanden ist, und zum anderen, dass vor Einführung der EMA-Datenbank teilweise deutliche Unterschiede zwischen den länderspezifischen Fachinformationen bestanden.

Durch die Implementierung der EU-Direktive 2001/83/EC in den vergangenen Jahren über die European Medicine Agency ein uneingeschränkter Zugang zu harmonisierten länderspezifischen Fachinformationen in den jeweiligen Sprachen möglich geworden ist und somit eine eklatante Verbesserung der bisherigen Strukturen erreicht worden ist. Eine Ausnahme stellt Sandimmun® dar, worüber keine Informationen über die Plattform bezogen werden können. Obwohl der Informationsgehalt der entsprechenden länderspezifischen Fachinformationen über die Jahre deutlich an Qualität zugenommen hat und die

länderspezifischen Unterschiede größtenteils nicht mehr existent sind, herrschen immer noch große Unterschiede zwischen der außerhalb der European Medicines Agency im Internet frei verfügbaren Information vor und stellen so eine unsichere Quelle für Anwender (Patienten, Pflegende und Ärzte) dar. Um die „Schritt-für-Schritt-Entwicklung“ von Arzneimittelnebenwirkungen zu optimieren und um den Missbrauch von Sicherheitshinweisen zu verhindern, könnten international standardisierte Fragebögen von frühen Zulassungsstudien bis zu späten Phase-IV-Studien ein guter Weg sein, um die Sicherheitsinformationen für Immunsuppressiva und andere Medikamente zu verbessern.

7. Tabellen

	Prograf®	Rapamune®	Cell Cept®	Sandimmun®
Freie Internet Verfügbarkeit	D: Astellas Homepage, www.rote-liste.de I: www.torrinomedica.it UK: www.medicines.org.uk	D: www.rote-liste.de I: www.torrinomedica.it UK: www.medicines.org.uk	D: www.rote-liste.de I: Roche-Homepage UK: Link via Roche zu www.medicines.org.uk	D: www.rote-liste.de I: www.torrinomedica.it UK: Link via Novartis zu www.medicines.org.uk
Haltbarkeitsangaben	D: 3 Jahre (verschlossen), 1 Jahr (geöffnet) I: 2 Jahre (verschlossen), 3 Monate (geöffnet) UK: 3Jahre (verschlossen), 1 Jahr (geöffnet)	Vollständig und ohne Unterschiede zwischen D/I/UK.	Vollständig und ohne Unterschiede zwischen D/I/UK.	D: 4 (i.v.), 3 (Lösung), 2 Jahre (Kapseln) I: 3 Jahre (i.v., Lsg., Kapseln) UK: 4 (i.v.), 3 (Lsg.), 2 Jahre (Kapseln)
Dosierungsempfehlungen	Vollständig und ohne Unterschiede zwischen D/I/UK.	D und UK: Vollständig und ohne Unterschiede I: Dosisreduzierung um 50% bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.	Vollständig und ohne Unterschiede zwischen D/I/UK.	D: 3-5 mg/kg KG (i.v.) I: 3-6 mg/kg KG UK: 2-6 mg/kg KG I und UK: fehlende Info: Dosisreduktion um 50%, falls Kreatinin um 50% ansteigt
Unterschiede im Nebenwirkungsprofil	D and UK identisch. I: BK-Virus assoziierte Nephropathie und PML nicht angegeben.	D: komplett. I: Kombinationstherapie mit anderen Immunsuppressiva nicht angegeben, verzögerte Wundheilung, Lymphocele, periphere Ödeme, Porteiunurie, Veränderungen des Spermogramms, Hypertonie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie, Tuberkulose, exfoliative Dermatitis, Pericarderguss, Obstipation, Übelkeit, Kopfschmerzen, Kreatininerhöhung, nicht angegeben. UK: komplett	D and UK identisch. I: BK-Virus assoziierte Nephropathie und PML nicht angegeben I: I Interaktion mit Rifampicin, Sirolimus, Sevelamer, Norfloxacin, Metronidazol, Ciprofloxacin, Amoxicillin+Clavulansäure nicht angegeben. I: spezielle Warnung für Überdosierung nicht angegeben	Bitte separate Tabelle für Sandimmun i.v. und Sandimmun neoral/optoral beachten.
Version	D: April 2009 I: April 2010 UK: Mai 2009	D: April 2010 I: April 2010 UK: Februar 2010	D: Oktober 2009 I: April 2010 UK: Oktober 2009	D: September 2010 I: April 2010 UK: Dezember 2009

Table 5: Verfügbarkeit, Haltbarkeitsangaben, Dosierungsempfehlungen, Nebenwirkungsprofil und Versionsdatum von Fachinformationen der untersuchten Produkte Prograf®, Rapamune®, Cell Cept® und Sandimmun® in Deutschland (D), Italien (I) und Großbritannien (UK). Die Daten wurden mit der Zusammenfassung der Arzneimittelinformationen (Gold-Standard) verglichen, erhältlich unter: www.ema.org.

Nebenwirkungen		Sandimmun® -i.v. Lösung	Sandimmun® neoral/optoral
Ältere Personen		D und I: keine Angaben	D, UK, I: keine Angaben
Kinder		D and I: höhere Dosierungen notwendig, keine Warnung vor Hypertonie und Krämpfen. UK: keine Dosisanpassungen, aber Warnung vor Hypertonie und Krämpfen.	
Kontraindikationen und Spezielle Warnhinweise		D und UK identisch I: keine Information zu Hypersensibilität enthalten, indikationsspezifische Kontraindikationen fehlen genauso wie spezielle Warnhinweis (Hypomagnesämie, UV-Toxizität, benigne intracranielle Hypertonie, dauerhafte Einschränkung der Sehfähigkeit, opportunistische Infektionen.	D: keine Mängel UK: keine speziellen Hinweise für Überwachungsmöglichkeiten, fehlender Hinweis für diätetische Maßnahmen bei Anstieg der Blutfettwerte. I: fehlender Hinweis auf benigne intracranielle Hypertonie, dauerhafte Einschränkung der Sehfähigkeit, UK and I: fehlende Information über tödliche Hepatotoxizität bei Patienten mit signifikanter Komorbidität oder anderen Risikofaktoren.
Interaktionen		D: fehlender Hinweis, dass Rosuvastatin bei gleichzeitiger Einnahme mit Ciclosporin kontraindiziert ist I und UK: nur inkomplette Information über sämtliche Medikamente, die Blutspiegel von Sandimmun erhöhen oder senken.	
Alkohol-Gehalt		D: enthalten I und UK: Information fehlt.	
Schwangerschaft und Stillzeit		D: keine Mängel I und UK: fehlende Informationen über Toxizität im Tiermodell sowie Risiko von Frühgeburtslichkeit und Präeklampsie.	
Nebenwirkungen		D und UK: ausführlich I: sehr allgemein und unsystematisch (keine Überschriften, keine Absätze)	D, UK and I ausführlich
	Blut- und Lymphgefäßsystem	D: keine Mängel UK: Leukopenie und Nierenversagen fehlen. I: Anämie und Thrombopenie als seltene NW, Leukopenie nicht angegeben	D: keine Mängel UK and I: Leukopenie und Nierenversagen bei mikropathischer hämolytischer Anämie fehlen.
	Stoffwechsel	D: keine Mängel, zusätzliche Empfehlungen zur Blutfettstatus-Kontrolle und Kaliumkontrolle bei Patienten mit Niereninsuffizienz. UK und I: reversible Hyperlipidämie in Kombination mit Steroiden and Gicht nicht angegeben I: Hyperglycaemie und Hyperlipidämie nicht angegeben.	D: keine Mängel UK und I: keine Informationen über Methoden, um metabolische Nebenwirkungen zu vermeiden; keine speziellen Angaben zur Kaliumkontrolle bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen.
	Nervensystem	D: keine Mängel UK: Oto-akustische Schädigung und Lokalisation von Parästhesien nicht angegeben. I: Kopfschmerz als seltene NW; Konvulsionen, kortikale Blindheit, Taubheit, Paresen, Ataxie, Agitation und Schlafstörungen, die selten auftretende motorische Polyneuropathie und das Papillenödem fehlen.	D: keine Mängel UK und I: Oto-akustische Schädigung und Lokalisation von Parästhesien nicht angegeben.
	Kardiovaskulär	D: keine Mängel UK und I: ischämische Herzkrankheit nicht angegeben.	
	Gasrointestinaltrakt	D: keine Mängel UK und I: Gastritis oder Gastroenteritis, die gelegentlich auftretenden Magengeschwüren und die in Einzelfällen auftretende Kolitis sowie die Appetitlosigkeit (nur im UK)	
	Haut und Unterhautfettgewebe	D: keine Mängel UK und I: Akne, Hautrötung und Juckreiz fehlen.	
	Muskeln, Skelett, Bindegewebe	D und UK: keine Mängel. I: Muskelschmerzen fehlen, Muskelkrämpfe als seltene Nebenwirkung.	
	Urogenitaltrakt	D: Menstruationsstörung als gelegentlich auftretende NW UK: Menstruationsstörung als selten auftretende NW (i. Ggs. zu D FI) I: Gliederungspunkt fehlt	D: Menstruationsstörung als gelegentlich auftretende NW UK und I: Menstruationsstörung als selten auftretende NW

Table 6: Nebenwirkungsprofil für Sandimmun® in Deutschland (D), Italien (I) und Großbritannien (UK) analysiert im Hinblick auf spezielle Warnungen und Körperregionen.

8. Literaturverzeichnis

- (1) European Medicines Agency. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm. 2012.
Ref Type: Online Source
- (2) European Medicines Agency. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_de.pdf. 2012.
Ref Type: Online Source
- (3) EUROPEAN COMMISSION. A guideline on summary of product characteristics (SmPC). 2009.
Ref Type: Online Source
- (4) Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004 July 3;329(7456):15-9.
- (5) Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Kooperation und Verantwortung. Voraussetzungen einer zielorientierten Gesundheitsversorgung. 2007.
- (6) Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Hahn EG, Dormann H. Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals. Drug Saf 2008;31(9):789-98.
- (7) European Medicines Agency. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481.pdf. 2009.
Ref Type: Online Source
- (8) EUROPEAN COMMISSION. A guideline on summary of product characteristics (SmPC). 2009.
Ref Type: Online Source
- (9) European Medicines Agency. SUMMARY INFORMATION ON REFERRAL OPINION PURSUANT TO ARTICLE 30 OF COUNCIL DIRECTIVE 2001/83/EC FOR Prograf and associated names. 10-4-2006.
Ref Type: Online Source
- (10) European Medicines Agency. **SCIENTIFIC DISCUSSION**, Rapamune Procedure No. EMEA/H/273/X/21. 21-10-2004.
Ref Type: Online Source

- (11) European Medicines Agency. Initial scientific discussion for the approval of CellCept. 1-8-2003.
Ref Type: Online Source
- (12) McKenna GJ, Trotter JF. Sirolimus conversion for renal dysfunction in liver transplant recipients: the devil really is in the details... *Am J Transplant* 2012 March;12(3):521-2.
- (13) Steigerwalt SP, Brar N, Dhungel A, Butcher D, Steigerwalt S, El-Ghouroury M et al. Improved 24-hour blood pressure control with sirolimus versus calcineurin inhibitor based immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2009 December;41(10):4184-7.
- (14) Jensen GS, Wiseman A, Trotter JF. Sirolimus conversion for renal preservation in liver transplantation: not so fast. *Liver Transpl* 2008 May;14(5):601-3.
- (15) Morard I, Dumortier J, Spahr L, Hadengue A, Majno P, Morel P et al. Conversion to sirolimus-based immunosuppression in maintenance liver transplantation patients. *Liver Transpl* 2007 May;13(5):658-64.
- (16) Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. *Arch Intern Med* 2005 June 27;165(12):1363-9.
- (17) Thiessard F, Roux E, Miremont-Salame G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Tubert-Bitter P et al. Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001). *Drug Saf* 2005;28(8):731-40.
- (18) Wester K, Jonsson A, Spigset O, Hagg S. Spontaneously reported fatal suspected adverse drug reactions: a 10-year survey from Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 February;16(2):173-80.
- (19) Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Santuccio C, Angela MP, Calapai G, Firenzuoli F et al. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008 June;17(6):626-35.
- (20) Leone R, Sottosanti L, Luisa IM, Santuccio C, Conforti A, Sabatini V et al. Drug-related deaths: an analysis of the Italian spontaneous reporting database. *Drug Saf* 2008;31(8):703-13.
- (21) Aagaard L, Nielsen LH, Hansen EH. Consumer reporting of adverse drug reactions: a retrospective analysis of the Danish adverse drug reaction database from 2004 to 2006. *Drug Saf* 2009;32(11):1067-74.
- (22) Pardo Cabello AJ, Gonzalez Contreras LG, Manzano Gamero MV, Gomez Jimenez FJ, Puche CE. Prevalence of fatal adverse drug reactions in hospitalized patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009 October;47(10):596-602.
- (23) Backstrom M, Mjorndal T, Dahlqvist R. Spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002 December;11(8):647-50.

- (24) Raynor DK, Blenkinsopp A, Knapp P, Grime J, Nicolson DJ, Pollock K et al. A systematic review of quantitative and qualitative research on the role and effectiveness of written information available to patients about individual medicines. *Health Technol Assess* 2007 February;11(5):iii, 1-iii160.
- (25) Grime J, Blenkinsopp A, Raynor DK, Pollock K, Knapp P. The role and value of written information for patients about individual medicines: a systematic review. *Health Expect* 2007 September;10(3):286-98.
- (26) Nicolson D, Knapp P, Raynor DK, Spoor P. Written information about individual medicines for consumers. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD002104.
- (27) Toth CC, Burak K, Becker W. Recurrence of migraine with aura due to tacrolimus therapy in a liver transplant recipient successfully treated with sirolimus substitution. *Headache* 2005 March;45(3):245-6.
- (28) Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004 December 23;351(26):2715-29.
- (29) Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD005161.
- (30) McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006 July;6(7):1578-85.
- (31) Babre D. Medical coding in clinical trials. *Perspect Clin Res* 2010 January;1(1):29-32.

9. Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Edward Geissler für die Anregung und Überlassung des Themas. Weiterhin gilt mein Dank meinem Mann Andreas für die kritische Durchsicht und Bewertung der Arbeit. Meinen Eltern und meiner Schwester danke ich, dass sie mich immer wieder dazu motivierten, die Arbeit abzuschließen und beharrlich daran weiter zu arbeiten. Abschließend möchte ich meinem Sohn Max Leopold danken. Ohne Schwangerschaft und Babypause wäre vermutlich keine Zeit für ausgedehnte Internetrecherchen, Auswertungen und Erstellung der Arbeit entstanden.

10. Lebenslauf

Tina Simone Schnitzbauer, geb. Dobler

In den Stegwiesen 10, 60439 Frankfurt am Main, e-mail: tina-simone@gmx.de

geboren am **24.01.1981**

in Vilshofen

Deutschland

Verheiratet

1 Sohn

Schulbildung

1987-1991	Grundschule in Alkofen
1991-1997	Gymnasium Schweiklberg
1997-2000	Gymnasium Vilshofen (Abitur und Hochschulreife)

Berufsausbildung

2000-2006	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
2002	Ärztliche Vorprüfung
2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2005-2006	Praktisches Jahr Erstes Tertial - Gynäkologie und Geburtshilfe Klinikum St. Hedwig in Regensburg Zweites Tertial - Innere Medizin Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Universitätsklinik Regensburg Abteilung für Innere Medizin II der Universitätsklinik Regensburg (Pneumologie) Drittes Tertial - Chirurgie: L'Hospital du district du lac en Meyriez (Universität Bern, Schweiz)
10/2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

02/2007-01/2008	Assistenzärztin an der Frauenklinik des Klinikum Passau (Prof. Dr. T. Steck)
01/2008-08/2011	Assistenzärztin an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Caritas-Krankenhaus St. Josef, Universität Regensburg (Prof. Dr. O. Ortmann)
07/2010 - 08/2011	Mutterschutz und Elternzeit
08/2011 – 10/2012	Assistenzärztin an der Frauenklinik des Klinikum Neumarkt (Prof. Dr. H. Scholz)
Seit 01/2011	Assistenzärztin in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am Agaplesion Markus-Krankenhaus Frankfurt (PD Dr. M. Thill)

Zusätzliche Qualifikationen

Grundkurs im Strahlenschutz incl. Kenntnisse im Strahlenschutz nach RöV vom 30.04.2003 und nach StrlSchV vom 20.07.2001

Spezialkurs im Strahlenschutz bei der Untersuchung mit Röntgenstrahlung

Grund-, Aufbau- und Abschlusskurs der Mammasonographie nach den Richtlinien der KBV und DEGUM

Zertifizierte Prüferin

Absolvierte psychosomatische Grundversorgung und Balintgruppe (Abteilung für Psychosomatik, Universität Regensburg)

DEGUM I für Mammasonographie beantragt.

Fremdsprachen

Französisch und Englisch (sehr gut in Schrift und Sprache).

Hobbies

Meine Familie, Laufen (Mittel- und Langstrecke, aktiv), Rennrad, Musik (Querflöte), Bücher (zeitgenössische und klassische Literatur), Kunst (Kohle, Bleistift, Aquarell)

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Es wurden nur die in der Arbeit ausdrücklich benannten Quellen und Hilfsmittel benutzt. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut habe ich als solches kenntlich gemacht.

Datum, Ort

Unterschrift